FACULTE DE MEDECINE

BROUSSAIS HOTEL-DIEU

UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1975

THESE

N° 203

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Pierre COLIN

Né le 5 novembre 1946 à Montreuil - 93000

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

LA PLACE DE LA SK DANS LE TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

Président : M. C. OLIVIER, Professeur

Imprimerie CIRNOV
31, avenue Pierre 1er de Serbie - 75116 Paris

FACULTE DE MEDECINE

BROUSSAIS HOTEL-DIEU

UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE 1975

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Pierre COLIN

Né le 5 novembre 1946 à Montreuil - 93000

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE .....

LA PLACE DE LA SK DANS LE TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

Président : M. C. OLIVIER, Professeur

Imprimerie CIRNOV
31, avenue Pierre 1er de Serbie - 75116 Paris

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon père

oOo

A ma mère

Pour tout

oOo

A notre Maître

Monsieur le Professeur Claude OLIVIER

chevalier de la légion d'honneur

membre de l'académie de médecine

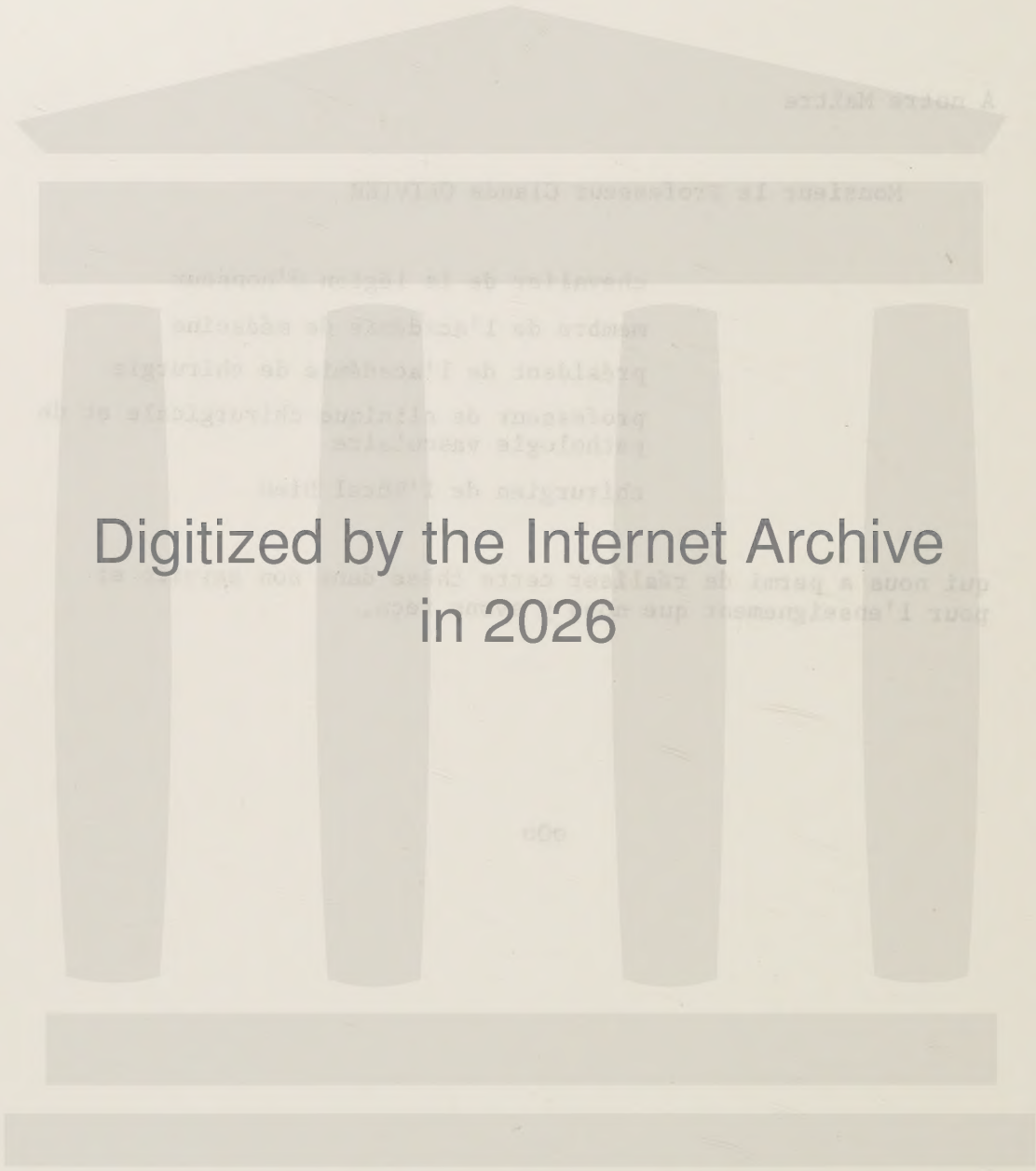
président de l'académie de chirurgie

professeur de clinique chirurgicale et de pathologie vasculaire

chirurgien de l'Hôtel Dieu

qui nous a permi de réaliser cette thèse dans son service et pour l'enseignement que nous y avons reçu.

oOo



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542722_0042

A Monsieur le Professeur agrégé SAMAMA

Biologiste des Hôpitaux

qui nous a inspiré cette thèse et nous a guidé tout au long de ce travail.

A Mademoiselle Jacqueline CONARD

Biologiste, Chef de travaux

pour l'aide patiente et souriante que nous avons reçu auprès d'elle et ses efforts pour nous inculquersa connaissance des problèmes de coagulation.

oOo

A Monsieur le Professeur agrégé SALAMAGNE

Anesthésiste-réanimateur des hôpitaux de Paris

qui nous a accueilli dans son département et permis d'y progresser.

A Mademoiselle le Docteur BAUR

Spécialiste 1er grade CHT d'anesthésiologie du CHU Broussais-Hôtel Dieu

pour la patience qu'elle a eu lors de nos balbutiements anesthésiques, puis pour son aide lors de la mise au point de cette thèse.

A Madame le Docteur GIRARD

Spécialiste 2ème grade CHT d'anesthésiologie du CHU Broussais-Hôtel Dieu

pour la rigueur des techniques anesthésiques qu'elle nous a enseigné et les connaissances précises qu'elle continue à nous apporter.

oOo

A Monsieur le Docteur Jean-Bernard LEVY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chef de clinique - assistant des hôpitaux

pour tout ce qu'il m'a appris, tout ce que je n'ai pas retenu et tout ce qu'il a oublié de m'apprendre,

pour son aide lors de la rédaction de certains chapitres de cette thèse.

A Mesdemoiselles

Denise Guillemot

Martine Maigné

Christiane Manière

qui ont avec gentillesse et courage transformé de nombreuses fois mon écriture mallisible en un texte clair et mécaniquement aéré.

oOo

LA PLACE DE LA SK DANS LE TRAITEMENT DES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES

(à propos de 4 observations)

INTRODUCTION

Le traitement classique de la thrombose veineuse profonde à la phase aigue est depuis vingt cinq ans environ, l'héparinothérapie. Le but thérapeutique essentiel est double :

- d'abord diminuer l'extension de la thrombose et réduire le risque d'embolie pulmonaire,

- ensuite essayer de limiter les séquelles redoutables et invalidantes des phlébites.

Depuis 1958, divers auteurs ont proposé d'utiliser dans cette maladie un agent thrombolytique, puisque l'héparine ne l'est pas, avec l'espoir d'obtenir une réperméabilisation et d'éviter les séquelles (restitution ad integrum). De plus, la streptokinose pourrait être utile dans le traitement de l'embolie pulmonaire, cette redoutable complication.

Les pionniers de ce type de traitement se sont vus confrontés avec de nombreux problèmes : la méconnaissance du mécanisme exact d'action de la SK, a été et reste un handicap. Si les inconvénients du produit et ses dangers sont bien connus, on doit admettre que de nombreux problèmes restent discutés, même si des protocoles thérapeutiques standards sont employés par de nombreux auteurs. Ainsi après quinze années, restent posées des questions aussi importantes que celles concernant la posologie, la durée du traitement, ainsi que des modalités de son injection par voie locale ou générale. Les indications précises du traitement resteront probablement encore longtemps à définir.

Les résultats obtenus par le traitement thrombolytique doivent être appréciés surtout à long terme, car l'intérêt serait d'éviter les séquelles de la thrombose veineuse profonde. A court terme la reperméabilisation peut être jugée par la phlébographie. Mais l'utilité de cette reperméabilisation est discutée. Pour certains, un canal libre n'implique pas un fonctionnement veineux convenable, en raison de l'altération irréversible de la fonction valvulaire. Un examen cinéphlébographique prend alors une valeur moins discutable.

Les risques d'embolisation existent et sont redoutés. Des accidents pulmonaires, parfois mortels ont été décrits, mais il reste à démontrer l'influence exacte du produit thrombolytique sur la survenue de ces accidents.

Ce sont donc les résultats à long terme, qui vont donner une image exacte de la valeur du traitement thrombolytique. La comparaison avec les résultats obtenus par d'autres thérapeutiques peut valoriser ce type de traitement, si les séquelles sont significativement diminuées.

Pour que l'emploi de la SK soit généralisé, il faut que les risques inhérents à la nature et à la structure du produit ne soient pas supérieurs aux avantages éventuels de la SK sur l'héparine. Le risque hémorragique serait plus grand pour le traitement par la SK que pour l'héparine. D'autres inconvénients sont aussi à considérer : la SK est antigénique et des réactions anaphylactiques ont pu être observées, parfois même mortelles.

Nous avons voulu discuter ces différents problèmes à la lumière de la littérature internationale et de quatre observations de thrombose veineuse profonde traitées par la SK, parmi sept de nos dernières observations de l'année 1974, les trois autres ayant reçu de l'héparine à hautes doses.

Après un court rappel anatomo et physiopathologique nous essaierons donc de répondre aux deux questions :

- La SK produit-elle une lyse plus rapide, plus complète, sans plus de risques que les autres techniques de traitement ? Et si oui, aide-t-elle à la prévention des séquelles secondaires des thromboses veineuses profondes ?

oOo

FREQUENCE ET DIAGNOSTIC DE LA THROMBOSE VEINEUSE

La thrombose veineuse est connue depuis des siècles, mais sa fréquence est sous estimée. Elle semble présente chez près de 66 % des malades hospitalisés dans les services de médecine et de chirurgie (Sevitt et Gallagher 1961, British Journal of Surgery 48, 475). Dans les nécropsies, le pourcentage de thrombose veineuse varie de 40 à 60 % (Neuman 1938, Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie une fur Klinische Medizin 301, 708), Morrel Dunhill (British Journal of Surgery 55, 347), Gibbs (British Journal of Surgery 45, 209).

La difficulté du diagnostic est très variable selon les cas. Simple dans les cas extrêmes, le diagnostic clinique n'est pas fait dans de nombreuses thromboses profondes. Les méthodes plus récentes permettent d'affirmer le fait dans les cas où l'on suspecte une thrombose profonde. La phlébographie, technique la plus directement parlante, n'est pas pratiquable dans de nombreux cas. Le test au fibrinogène marqué à l'iode 125 ou 131, plus moderne, sans danger immédiat, ne peut être appliqué, entre autres, à la femme enceinte, et demande un blocage thyroïdien. La technique ultrasonique n'est applicable qu'aux veines proximales.

Le devenir des thromboses veineuses profondes est multiple. Il est dominé par le risque d'embolie pulmonaire qui grève le devenir immédiat de nombreux malades.

La fréquence de l'embolisation pulmonaire est importante si l'on tient compte d'un pourcentage élevé de cas où le diagnostic n'est pas porté.

D'après Kakkar et Collab (Post Graduate Medical Journal, p. 74 (Lancet 1969 u 230)), sur 132 malades post opérés de plus de quarante ans, la scintigraphie par la méthode au fibrinogène marqué systématique montre 40 thromboses veineuses isotopiques, 20 seulement étant symptomatiques, soit une sur deux. Chez 4 de ces 40 malades, une embolie pulmonaire apparaît à la scintigraphie. La tachypnée, signe le plus fréquent, est retrouvée dans 86 % des cas d'E.P. prouvée par scintigraphie pulmonaire. Le risque embolique augmente lorsque la thrombose n'est pas très adhérente à la paroi et qu'elle siège dans le réseau fémoro poplité et au-dessous.

La jambe blanche se voit lorsque tout le système veineux profond est obstrué.

Si les veines distales se recanalisent, les proximales deviennent insuffisantes et une circulation collatérale apparaît. Même si la lumière se reperméabilise, les fonctions valvulaires sont sérieusement atteintes, pouvant devenir inexistantes, et les veines profondes ne sont plus fonctionnelles.

Dans les cas particuliers où une complication artérielle se produit, il s'agit alors de phlegmatia caerulea.

ANATOMIE DU SYSTEME VEINEUX PROFOND

Les veines des membres inférieurs ont des caractères particuliers, leur permettant une activité dans des conditions hémodynamiques difficiles :

- abondance et robustesse des valvules,
- développement de la musculature pariétale,
- distribution du tissu collagène élastique,
- vascularisation importante de la périphérie,
- très nombreuses interelations entre les réseaux périphériques et le réseau profond,
- grande capacité du système veineux.

La disposition anatomique du réseau est très variable, mais les grandes voies veineuses des membres inférieurs ont été classées en deux grands réseaux, anastomosés entre eux par des perforantes.

Les perforantes directes ou indirectes, relient en traversant l'aponevrose, le réseau superficiel au réseau profond. Elles possèdent le plus souvent deux à trois valvules.

Les veines superficielles recueillent le sang sus aponevrotique et sont riches en musculatures, pauvres en valvules. Le réseau superficiel comprend les deux saphènes, nées des veines du pied, et leurs nombreux affluents et anastomoses. Les veines profondes ont des parois épaisses, riches en collagène. Leur disposition anatomique varie peu d'un sujet à l'autre, doublant en général le réseau artériel, contrairement au réseau superficiel. Un réseau de soutien, profond lui aussi, existe, ayant fonction de mise en réserve du sang, de dérivation et de propulsion.

Les veines des membres inférieurs sont constituées d'une paroi, de valvules, de nerfs intrinsèques et de vaisseaux propres.

La paroi est formée de :

- l'intima, ensemble de cellules phagocytaires, hydrophobes, électronégatives;
- la media, ensemble de cellules musculaires lisses, de fibres élastiques ;
- l'adventice qui contient les éléments nourriciers et directeurs de la veine.

Les valvules sont des replis de l'intima implantés sur des anneaux fibreux peu extensibles. Elles sont d'autant plus nombreuses que le calibre est plus petit et la situation plus distale.

L'innervation veineuse, exécutée par des fibres intra muros, est déterminée par divers mécanismes, avec un centre végétatif local et des centres spino encéphaliques.

La nutrition se fait par de nombreux vasa vasorum et la regénération des petites veines est stimulée par l'hypoxie ou l'hypercapnie tissulaire.

PHYSIOLOGIE DE LA CIRCULATION VEINEUSE

La circulation veineuse peut être assimilée à un système mécanique fonctionnant contre les lois naturelles de la physique. En decubitus, ou au repos, entrent en jeu la "vis a tergo" indépendante de la pesanteur, la pulsation des artères para-veineuses, de peu d'importance. La vis a fronte, ne semble pas prouvée. La force la plus importante est due au tonus autonome de la paroi veineuse, non pas sous un contrôle végétatif, mais dirigé par divers facteurs, mécaniques, gazométriques, thermiques, endocriniens et nerveux. La propulsion est orientée par les valvules, mais la compensation des brusques variations hydrodynamiques est contrôlée par le tonus pariétal.

Pendant la marche, la vis a tergo est renforcée par la propulsion plantaire du liquide, concentré dans la "semelle veineuse". Les muscles du mollet jouent le rôle de pompe aspirante lors de la décontraction, dans les veines profondes. Cette contraction musculaire rend fonctionnelle les valvules en provoquant la coaptation valvulaire. Ces valvules provoqueraient dans leurs segments d'aval une "systole veineuse", leur permettant une orientation centripète du flux. En decubitus, la vitesse circulatoire est ralentie, seules les forces passives de propulsion entrent en jeu. Certains segments, où existent une résistance plus importante, vont être des terrains de stase, car les itinéraires possibles sont nombreux pour le retour vers le centre.

La vitesse de circulation est de l'ordre de 6 mètres par seconde, en decubitus, diminuant au lever, s'accélérant à la marche. Nous devons discerner célérité et débit, la mesure de la vélocité devant être rapportée au calibre du vaisseau. La loi de Poiseuille est applicable au système veineux, mais on ne peut calculer exactement sur un modèle où peu de paramètres sont cotables mathématiquement. Néanmoins, le débit est toujours proportionné à la différence de pression, au rayon du vaisseau, inversement proportionnel à sa longueur et à la viscosité du sang. La grande distensibilité des parois veineuses, l'élastance faible (7 dynes/cm) font que des changements discrets de pression peuvent correspondre à d'importants changement de débit.

La mesure des pertes de charge a montré une différence de 16 à 20 mm Hg entre l'extrémité veineuse du capillaire et l'oreillette droite, de 2 mm Hg dans les veinules et 6 mm dans les veines périphériques. La prise de pression en decubitus dorsal montre des valeurs moyennes, décroissant de la périphérie vers le centre. - 13 mm Hg pour la veine dorsale du pied, 11 mm pour la saphène interne à la cheville, 8 mm à la fémorale. Ces pressions varient aussi avec l'âge, puisque par exemple, pour la médiane basilique, la pression passe de 3,4 mm Hg à l'âge de cinq ans, à 4,3 mm vers 10 ans et 7,4 mm Hg chez l'homme adulte.

En position verticale immobile, à la pression notée en decubitus s'joute celle de la colonne sanguine sous jacente à l'oreillette droite. La pression à la cheville peut atteindre 100 mm Hg. La station debout dans un liquide modifie très peu la pression veineuse transmurale.

L'activité musculaire fait baisser la pression veineuse rapidement, et permet d'éviter l'accumulation du sang dans les parties déclives du lit veineux et accroît le retour veineux au cours de l'exercice musculaire.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE LA THROMBOSE VEINEUSE

La veine thrombosée se reperméabilise souvent, mais l'atteinte des valvules qui constitue la lésion majeure et irréversible, est considérée comme à l'origine des différentes modifications du système artério-veineux de la jambe atteinte.

Il n'existe pas toujours de parallélisme entre les séquelles de phlébite et les lésions anatomiques constatées par la phlébographie.

Macroscopiquement trois zones sont déterminées :

La première est directement frappée par le processus : c'est la zone de thrombo-phlébite. Le thrombus résiduel est fixé à la paroi. Il existe une réaction inflammatoire de la paroi du vaisseau en cause et des vaisseaux de voisinage.

En microscopie la tunique interne fait corps avec la masse du caillot, formé de globules rouges, de fibrine et contenant des cellules inflammatoires. L'endothélium est en majeure partie détruit, mais il subsiste des îlots sains, même à l'endroit où le thrombus adhère à la paroi. Dans la zone de voisinage, le thrombus n'adhère plus à la paroi, il n'y a pas de réaction pariétale, mais un veinospasme. Au microscope, c'est la thrombose. Le sang est coagulé, mais l'altération endothéliale est encore importante. La zone de stase est plus éloignée, mais avec une altération de l'endothelium, des dépôts fibrineux et des cellules géantes polynuclées.

Classiquement, le thrombus rouge est essentiellement un coagulum sanguin : c'est un réseau fibrineux enserrant dans ses mailles, les éléments figurés du sang. Caillot de coagulation, il est d'observation exceptionnelle.

Le thrombus blanc est formé de plaquettes, de leucocytes et d'un peu de fibrine.

Le thrombus mixte est de texture complexe, comprenant :

- la tête blanche située au niveau de l'implantation du caillot et formée d'une conglutination plaquettaire.

- le corps, stratifié est formé d'une alternance de zones blanc-grisâtres (stries de Zahn) orientées transversalement par rapport au sens du courant sanguin, et séparées les unes des autres par des bandes rouges. Les lignes de Zahn correspondent à un amas leucocyto-plaquettaire, les bandes rouges à des dépôts fibrineux riches en hématies.

- la queue rouge correspond à un caillot de coagulation analogue classiquement à celui qui se forme dans un tube à essai.

En fait la nature de la tête du thrombus veineux récent est discutée. Certains auteurs la pensent de nature plaquettaire, localisée au niveau d'une valvule. D'autres pensent qu'il s'agit de fibrine enserrant dans ses mailles des globules rouges avec souvent par endroits de petits agrégats plaquettaires. Il est donc difficile de dire si le phénomène initial est l'agrégation plaquettaire ou la formation de fibrine.

Le vieillissement du thrombus dépend :

- de la composition primitive du thrombus : un thrombus par conglutination vieillit plus vite qu'un thrombus par propagation.

- de la persistance ou non d'une circulation résiduelle.

Dans les veines la proportion de thrombi formés par propagation est souvent plus grande que la portion formée par conglutination. Hors, d'après certains auteurs (BENEKE), les caillots formés par propagation seraient plus faciles à lyser que les autres. On se trouve donc le plus souvent en face de substrats susceptibles d'être convenablement lysés par la SK.

Le thrombus pariétal peut s'organiser selon le processus habituel, mais le plus souvent, il subit une transformation hyaline qui s'effectue sans pénétration vasculaire.

Le thrombus oblitérant, est le plus fréquent au niveau veineux. L'organisation aboutit fréquemment à une oblitération complète, plus rarement à une reperméabilisation véritable. Des fibrilles de collagène et de réticuline apparaissent dans le caillot, ainsi que des néovaisseaux au contact des histiocytes qui pénètrent le thrombus et se multiplient activement. On est alors en présence d'un tissu conjonctif où les globules rouges sont progressivement lysés. Les néovaisseaux formés dans le granulome constituent parfois des branches des vasa vasorum, en relation avec la lumière du vaisseau.

L'organisation du thrombus progresse de façon centripète à partir des bords. Dans les gros thrombi, l'involution se fait par un double processus de fibrose partielle et de liquéfaction ou lyse du caillot par fibrinolyse endogène spontanée.Le centre du thrombus disparait et ainsi apparait la recanalisation. Ce phénomène est d'autant plus favorable que plus précoce, d'où l'indication des médications thrombolytiques. Lors de la recanalisation du thrombus, l'endothélium tend à se reconstituer normalement avec ses cellules en mosaïque et ne se distingue plus d'un endothélium normal.

Cependant l'excès de fibrine peut rester en place, devenir le siège d'une fibrose, voire de sclérose. Tous les éléments pariétaux sont touchés et les valvules détruites. Si les valvules sont conservées, les séquelles seront moins importantes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les travaux classiques ont montré que l'édification d'une thrombose veineuse se déroule schématiquement en plusieurs étapes.

- la première serait la formation d'un agrégat plaquettaire prenant appui sur la paroi interne de la veine
- puis débute l'organisation d'un thrombus coralliforme sur lequel se greffe la queue ou caillot sanguin
- la colonne sanguine bloquée va se coaguler jusqu'à la première collatérale, où le processus peut d'ailleurs se renouveller.

La distinction entre thrombose veineuse où prédomine les phénomènes de coagulation, et les thromboses artérielles où l'aggrégation plaquettaire constitue le phénomène le plus important, est discutée. C''est souvent par une aggrégation plaquettaire au niveau des bulles valvulaires que débuterait la thrombose veineuse. La thrombine est responsable de l'aggrégation irréversible des plaquettes, puis joue un rôle essentiel dans la formation du thrombus rouge qui consolide et complète l'oblitération vasculaire.

L'existence d'une lésion endothéliale semble indispensable. Elle libère de l'ADP nécessaire à l'aggrégation plaquettaire et de la thromboplastine tissulaire qui déclenche la coagulation exogène. Les plaquettes excrètent alors de l'ADP, de la sérotonine et de l'ATP. Sous l'influence de l'ADP endothélial et plaquettaire, une aggrégation reversible a lieu. Une petite quantité de thrombine est formée par la coagulation exogène déclenchée par la thromboplastine tissulaire issue de la lésion vasculaire et endogène par un processus encore mal déterminée : activation du facteur Hageman par le collagène ou par des substances d'origine plaquettaire dont l'existence est encore hypothétique. Cette thrombine provoque la réaction excrétoire finale : ADP, thrombosthénine, facteur 3 plaquettaire, et l'aggrégation irréversible. Le thrombus blanc s'édifie. La rétraction du coagulum entraîne la libération de thrombine, responsable de la formation du thrombus rouge.

Les conséquences de l'obstruction veineuse sont assez faciles à prévoir du point de vue hémodynamique. Mais à long terme, les modifications liées à la présence du thrombus vont se transformer en lésions organiques irréversibles, dont les conséquences cliniques sont multiples et connues. Le retentissement de cette destruction sera différent selon les régions.

Une fois la veine thrombosée, les premiers signes apparaissent en amont de l'obstruction : il existe une hyperpression veineuse, entraînant une dilatation des collatérales avec mise hors fonction des valvules. L'hyperpression résiduelle provoque la stase, l'engorgement capillaire, des oedèmes, puis des troubles trophiques. Les anastomoses artério veineuses, s'ouvrent et le sang n'emprunte plus le circuit métabolique formé par l'anse capillaire, l'ishémie provoquant la vaso dilatation réactionnelle, cause de cette ouverture. La circulation se rétablit mal et de façon différente selon les régions :

- au membre inférieur, les thromboses ont six points de prédilection,
- veine iliaque externe à son passage sous l'arcade crurale,
- veine fémorale commune,
- veine fémorale profonde,
- veine poplitée près de l'anneau du 3ème adducteur,
- veine tibiale postérieure,
- veines des muscles du mollet et surtout du soleaire et des jumeaux.

Le côté gauche serait plus souvent atteint que le droit, car la circulation serait ralentie par compression par l'artère iliaque droite.

Dans la région surale, existent de bonnes suppléances, mais l'inflammation et parfois l'infection sont à l'origine d'hypodermites rétractiles.

L'obstruction totale de la zone poplitée engendre des séquelles trophiques périphériques.

Au niveau fémoral, les suppléances sont plus difficiles et plus inconstantes vers la saphène interne et les veines musculaires. Le drainage se fait alors vers la fémorale profonde au-dessus du thrombus, soit vers le réseau superficiel postérieur.

La thrombose du trépied fémoral est responsable des formes ischémiques.

Au niveau iliaque et ilio cave, les dérivations se font par les veines superficielles du réseau saphène interne, vers l'iliaque opposée (veines honteuses) les dérivations pelviennes par les veines ovariennes et lombaires, génératrices d'oedèmes, ces thromboses sont souvent bien supportées.

Les dérivations cavo-cave se font par les veines pariétales abdominales ou le système des azygos.

LE SYNDROME POST PHLEBITIQUE

Les séquelles à long terme de la thrombose veineuse ont été regroupées sous le nom de "syndrome post phlébitique". D'après Dodds et Cockett, cités par Schmutzler, 75 % des cas de thrombose veineuse profonde, donnent des séquelles ; ceci est corroboré par l'opinion de May et Netzer, qui pensent qu'après plusieurs années, il existe 35 % de recanalisation complète et 55 % d'incomplète.

L'hyperpression veineuse au niveau des jambes se majore en position debout et pendant l'exercice, et entraîne une dilatation capillaire avec une stase conduisant à des oedèmes et à une nécrose tissulaire. Il en résulte des ulcères chroniques. La circulation lymphatique assure en partie une suppléance en cas d'atteinte veineuse. Une altération de celle-ci augmente l'oedème post phlébitique. Au niveau des jambes le tissu sous cutané est peu épais. La peau se couvre d'un eczéma sec et très fin qui devient progressivement exsudatif. Dans les grosses jambes, l'hypertension capillaire entraîne une nécrose du tissu cellulo adipeux sous-cutané. La cheville prend alors un aspect cartonné, surtout au niveau malléolaire, qui peut se compliquer de thrombophlébites superficielles. Le tissu inflammatoire est rouge et tendu. Quand il disparaît, il est remplacé par des plaques dures et fibreuses. Lorsque le revêtement épidermique est rompu, une surinfection est presque inéluctable et les conditions locales se détériorent. La pigmentation et l'ulcération persistantes sont le point final. Lorsque les veines iliaques sont obstruées, mais qu'il persiste des valves fonctionnelles sur le réseau profond de cuisse et de jambe, les symtômes sont réduits à une gêne et un inconfort, avec parfois une lourdeur ou une claudication après une longue marche. Les ulcères sont moins fréquents. Ces résultats sont plus mauvais encore, lorsque s'y associent une obésité, un diabète responsable de surinfection.

La théorie des shunts artério veineux a bouleversé les hypothèses sur la pathogénie des varices et de l'incontinence veineuse chronique. Le phénomène princeps ne serait plus une insuffisance valvulaire, mais une atonie pariétale. La distention de la paroi responsable du manque d'affrontement entre les valvules serait due à la mise en activité de shunts artério veineux, fonctionnellement latents.

Les troubles veineux ont une répercussion générale. Sur les artères, une vaso-constriction compensatoire se développe au début. L'atteinte lymphatique se surajoute à la thrombose veineuse. La lymphe riche en protéines, s'infecte facilement, donnant une lymphangite, cause d'oedèmes et de sclérose conjonctive. Le travail cardiaque est augmenté et le sang veineux de stase hyperoxygéné. Il ne semble pas exister dans ce sang d'anomalies décelables des facteurs de la coagulation, malgré l'augmentation de la fréquence des thromboses.

oOo

RAPPEL CLINIQUE

Les thromboses veineuses profondes, affections très fréquentes, sont graves, tant sur le plan vital par le risque d'embolie pulmonaire que sur le plan fonctionnel par la possibilité de séquelles trophiques redoutables. Cette affection a été rapidement reconnue par les médecins, ses signes principaux ont été appris et récités par des générations d'étudiants, mais l'angoisse du thérapeute devant les opérés et les accouchées n'a diminué que depuis l'avènement de l'héparine.

L'évolution de la thérapeutique a entraîné une évolution des signes cliniques qui doivent amener un diagnostic très précoce. Actuellement sous l'impulsion de Kakkar, la phlébite commune est en complet remaniement, du diagnostic à la thérapeutique.

Toute la sémérologie classique a été élaborée à partir de la phlébite du mollet. C'est cette localisation que nous décrivons rapidement.

Au début, les signes sont peu évocateurs, mais le diagnostic doit être fait à ce stade :

- les signes généraux ne sont pas spécifiques : on insiste classiquement sur la dissociation entre pouls et température. Par contre l'anxiété, l'insomnie attirent fréquemment l'attention ;

- les signes fonctionnels, parfois évidents quand la douleur est spontanée à type de crampes, peuvent se réduire à de simples paresthésies peu évocatrices par elles-même ;

- la douleur provoquée à la pression du mollet ou par palpation prudente du trajet veineux, est le signe le plus caractéristique ;

- le mollet a augmenté de volume, sa consistance est ferme ; le ballotement passif diminué est douloureux ;

- l'augmentation de la chaleur locale, une dilatation des veines sous-cutanées, un discret oedème malléolaire sont plus rares à ce stade.

On doit rechercher dès le début des signes évocateurs de micro embolies : douleur thoracique, angoisse.

Les difficultés du diagnostic précoce sur la seule clinique ont suscité le développement de méthodes de dépistage.

- la phlébographie donne une image du caillot, et l'état de la veine oblitérée. Cet examen présente quelques risques d'embolisation, de choc, est douloureux et sera réservé aux sujets sans tares majeures. Indispensable à la confirmation du diagnostic, la phlébographie permet en outre, de guider la thérapeutique et de surveiller l'évolution de la thrombose. Elle permet enfin

de différencier d'emblée phlébothrombose à hauts risques emboligènes et thrombophlébites.

- la recherche de thromboses par ultra sons (effet Doppler) ne donne de résultats fiables que pour des thromboses veineuses iliaques. Elle est assez peu usitée et repose sur l'observation de la veine et de l'artère adjacente. Le faisceau d'ultrasons se réfléchit sur une surface en mouvement, ici le sang. On recueille des informations sur la vitesse et la circulation du flux jusqu'à 6 cm de profondeur en absence d'air. La courbe veineuse normale est formée d'une composante continue avec deux modulations, une respiratoire dominant aux membres, l'autre circulatoire majeure aux jugulaires. En cas de thrombose de la veine iliaque, il y a disparition du flux veineux audible et enregistrable, habituellement continu et influencé par la pression intrathoracique. La rigidité de la paroi artérielle adjacente, donne un crochetage de la courbe qui reste continuellement sus décalée, au lieu d'être négative au moment de la diastole. Si le caillot est flottant, la courbe prend un aspect tremblé.

- la phethysmographie d'impédance reste aussi un examen demandant un matériel peu courant et un personnel entraîné à la lecture. Cette méthode consiste à placer deux électrodes aux chevilles permettant d'envoyer un courant dans les membres inférieurs. Quatre électrodes placées à l'intérieur des précédentes, permettent de recueillir des variations d'impédance qui ne dépendent que du volume sanguin du membre exploré. L'impédance varie

  - avec la révolution cardiaque, et la courbe a un aspect en dents de scie.
  - avec la respiration. A l'inspiration, le volume sanguin augmente dans les membres inférieurs. La courbe a un aspect sinusoïdal, ascendant à l'inspiration, descendant à l'expiration. Les modifications respiratoires disparaissent en amont d'un obstacle (thrombose par exemple). Mais une fois ou deux, la phlébographie montre une thrombose veineuse pour une courbe normale.

  Ces deux examens complémentaires ne peuvent être considérés comme des examens de routine dans des services non spécialisés.

  La dernière méthode en date, la plus pratique, mais non encore universalisée, car demandant un appareillage spécial et un blocage thyroïdien, est le comptage isotopique au fibrinogène marqué à l'Iode 131. Les dépôts actifs de fibrine sont détectés, en promenant un ratemater le long des trajets veineux. La quantité de rayonnement émise par chaque zone explorée, est comparée à celle du coeur, préalablement mesurée et arbitrairement fixée à 100%. On peut affirmer l'existence d'une thrombose lorsque la radioactivité augmente en un ou plusieurs repères, d'au moins 20 % par rapport à celle du coeur et lorsque cette augmentation persiste plus de 24 heures. Il a été reproché à cette méthode une trop grande sensibilité, car trop de phlébites sont trouvées.

  Lorsque le patient est vu plus tard, les signes sont évidents.

- le malade fiévreux, avec un pouls rapide, présente une jambe infiltrée par un oedème blanc, cireux, dur, recouvert par une peau tendue, luisante, chaude, douloureuse, avec un lacis veineux sous-cutané. La douleur est spontanée, exacerbée par le moindre frottement. Il existe un cordon veineux induré, parfois un choc rotulien, ou une adenopathie inguinale. La vitesse de sédimentation est élevée. Il existe une hyperleucocytose.

Spontanément, l'évolution peut se faire sans séquelles, notamment dans les phlébites distales, sans que le diagnostic soit porté. Le traitement sans certitude, c'est-à-dire, sans phlébographie, qui reste le moyen diagnostic le plus sûr, est fréquemment mis en oeuvre.

L'évolution peut aussi se faire vers l'embolie pulmonaire, ou vers les séquelles locales dont certaines sont évolutives. Le risque vital implique une surveillance clinique, biologique, radiologique, électrocardiographique et si possible scintigraphique.

LES FORMES CLINIQUES

A côté de la classique phlébite de jambe, existent des thromboses de tous les axes veineux profonds.

- les phlébites femoro poplitées, intéressant les fémorales communes et profondes; sont de diagnostic difficile au début. Elles ne sont souvent reconnues que tardivement.

- les phlébites iliaques atteignent en général les veines iliaques primitives et externes, parfois la veine hypogastrique. Elles se manifestent par des signes ectopiques, lombalgies, douleurs abdominales. Le diagnostic est souvent porté à un stade où l'oedème du membre inférieur et surtout de la racine de la cuisse est évident. Il importe alors d'éviter de graves complications : ishemie artérielle associée, embolie pulmonaire massive, extension jusqu'au carrefour cave.

- les phlébites du petit bassin ne touchant ni la veine iliaque primitive, ni la veine iliaque externe, atteignent isolément ou simultanément les plexus uterins, inférieur et supérieur, ceux qui entourent et drainent la vessie et le territoire hémorroïdal. Des troubles vesicaux survenant dès le lendemain de l'intervention, prennent toute leur valeur si un intervalle libre a été noté. Dysurie, pollakiurie, incontinence et surtout une retention survenant brusquement ou succédant à la dysurie doivent être recherchées.

Des manifestations abdominales, sont avec les signes vesicaux, les meilleurs éléments du diagnostic. Les oedèmes discrets sont difficiles à rechercher : pubis aux meplats effacés, grandes lèvres boursoufflées, scrotum déplissé, verge infiltrée. Les touchers pelviens prennent toute leur valeur, mais sont d'interprétation très difficile, surtout en post opératoire.

- la thrombose cave peut être primitive ou secondaire à une extension femoro iliaque. La gravité est majorée de signes rénaux qui ne sont rattachés à l'atteinte primitive que si la thrombose des veines rénales est mise en évidence.

- les phlébites superficielles, électivement dans les territoires saphéniens, doivent faire rechercher une thrombose veineuse profonde associée. Ce sont les classiques paraphlébites ou périphlébites qui perdent leur benignité lorsque le thrombus atteint l'ostium saphénien.

Les formes symptomatiques

- La phlégmatia caerulea associe à la thrombose veineuse, une ishemie d'origine artérielle. Elle se manifeste par un début brutal, hyperalgique, avec une cyanose. L'évolution est dominée par le risque de gangrène.

- Les phlébites à répétition ou subaigues se distribuent dans le même territoire ou dans d'autres réseaux. On doit penser à une hernie hiatale ou un neoplasme profond devant ces tableaux. Il en existe des cas familiaux avec déficit congenital en facteur antithrombinique III.

Les formes latentes sont très fréquentes, surtout mises en évidence par le test au fibrinogène marqué. Cliniquement, elles peuvent n'être révélées que par l'embolie pulmonaire.

L'étiologie de la thrombose veineuse est variable. Les facteurs de risques augmentent avec l'âge, le ralentissement circulatoire, les varices, l'obésité. Les causes déclenchantes sont classiquement l'alitement chez l'opéré et l'accouchée. Mais, il existe des causes iatrogènes : perfusions de solutés hypertoniques, hyperosmolaires, toxiques, catheter dans les veines périphériques.

Les causes chirurgicales les plus fréquentes sont les interventions chez les cancéreux, les interventions abdomino périnéales, surtout sur les viscères du petit bassin, et orthopédiques. Celles-ci immobilisent au lit le malade.

Les causes obstétricales classiques sont plus rares depuis que le lever précoce est la règle. Les phlébites restent fréquentes durant le troisième trimestre de la grossesse. Elles sont volontier superficielles, du fait de la fréquence des varices.

De nombreuses affections médicales peuvent donner une phlébite :

- les cardiopathies donnent des atteintes souvent latentes, révélées par des embolies qui sur ces terrains, ont une symptomatologie dégradée ;

- les affections cancéreuses, cause classique, donnent parfois des thromboses qui, par leurs complications pulmonaires, peuvent être cause immédiate de la mort. Les atteintes pancréatiques, pulmonaires, gastriques, les hémopathies malignes, sont les plus fréquemment impliquées.

Les maladies infectieuses, la tuberculose, les septicémies, la typhoïde, comportent un risque de phlébite.

La thrombose peut être le signe premier de nombreuses affections :

- hémopathies : polyglobulies, thrombocytemie ;
- anémies hypochromes, surtout provoquées par une hernie hiatale ;
- la goutte, le diabète ;
- l'insuffisance respiratoire chronique, les accidents vasculaires cérébraux ;
- les collagénoses, le syndrome de Behcet.

Enfin l'accent a été mis sur l'augmentation de fréquence des thromboses veineuses chez les jeunes femmes utilisant une contraception orale, à base d'oestroprogestatifs fortement dosés.

Le traitement curatif repose essentiellement sur l'héparine. Les traitements fibrinolytiques et chirurgical restent encore très discutés. Nous essayerons d'en préciser les indications et les risques.

Le traitement associe l'héparine à des moyens physiques. Celles-ci est prescrite d'emblée, soit par voie veineuse (300 à 400 mg par jour), soit par voie sous cutanée (heparinate de calcium, toutes les douze heures). On doit obtenir un temps de Howell double ou triple du temps témoin. Le relais est pris au bout d'une semaine au moins par les anticoagulants oraux, avec recherche d'un taux de prothrombine aux environs de 20 à 40 %. Ce relais par les anti-vitamines K est discuté, certains auteurs préférant laisser les malades plusieurs semaines sous calciparine.

A ce moyen pharmacologique, on associe le bandage élastique des jambes. Dès que le laboratoire montre une franche hypocoagulabilité, le lever et la marche sont indispensables. Le port de bas de contention, aidé de la kinésithérapie sont nécessaires de quelques mois à deux ans.

Il est bien évident que les progrès les plus faciles à réaliser sont à faire dans le domaine de la prévention. Une fois le thrombus en place, quelle que soit la thérapeutique, il existe un fort pourcentage de séquelles graves.

Le test au fibrinogène marqué a permis à Kakkar de mettre en évidence la valeur des mesures prophylactiques. Son protocole, d'ailleurs, ne recueille pas, ou s'en doute, les louanges de tous les auteurs. Beaucoup en discutent les résultats, voire l'utilité, en insistant sur les résultats biologiques de contrôle. Cet auteur propose, outre les moyens classiques contre la stase veineuse, une prévention par 0,2 ml d'héparinate de calcium, deux heures avant l'intervention, dose renouvelable toutes les douze heures, ensuite. Des moyens, moins efficaces, telle la perfusion de Dextran, sont évidemment moins discutés.

Kakkar reste très discuté. La calciparine pré-opératoire ainsi que les faibles doses post-opératoires ne sont pas unanimement admises non plus. L'adjonction d'anti-aggrégants plaquettaires est possible. Mais la valeur dans la prévention des thromboses, de la "Persantine" et de l'aspirine reste très problématique.

MECANISME et BIOCHIMIE de la FIBRINOLYSE

La Fibrinolyse physiologique intervient tardivement pour assurer la reperméabilisation d'un vaisseau. Le plasma contient une protéine, le plasminogène, qui dans certaines conditions, se trouve activé en plasmines par un activateur plasmatique de nature discutée et présent dans le sang sous forme inactive, ou par des kinases d'origine tissulaire, leucocytaire ou bactérienne. La plasmine scinde le fibrinogène et la fibrine, en fragments polypeptidiques, les produits de dégradation du fibrinogène - fibrine (P.D.F.).

Le plasminogène est une B globuline humaine, présente à la concentration de 20 mg/100 ml dans le plasma. C'est le précurseur inactif de la plasmine, facteur actif, hydrolysant la fibrine, le fibrinogène, les facteurs II, V, VIII (prothrombine, proaccelerine, facteur antihémophilique A, certaines hormones, cortitrophine, glucagon, et protéines, comme la caséine. Pour éviter une protéolyse dangereuse, la plasmine est inactivée par un large excès d'antiplasmines naturelles. Celles-ci sontune fraction des 1 et 2 globulines. Deux variétés ont été décrites, l'une à action rapide et réversible, l'autre à action lente et irréversible.

Un groupe de substances activatrices convertissent le plasminogène en plasmine, probablement par hydrolyse d'une liaison arginine-valine, changeant la taille de la molécule et relevant le site actif. Une petite chaine peptidique est détachée du plasminogène au cours de ce processus. Les activateurs du plasminogène sont donc caractérisés comme des estérases de l'arginine.

De nombreux composés peuvent activer la fibrinolyse. La localisation d'un activateur dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins, au niveau des vasa vasorum, facilite son action directe sur les thrombi. Ces activateurs sont aussi retrouvés dans de nombreux tissus et secrétions.

Le problème des activateurs n'est pas encore complètement élucidé. On distingue généralement les activateurs urinaires (Urokinase, Uk) sanguins et tissulaires.

L'activateur sanguin est mal connu actuellement. On reconnait sa présence dans la fraction euglobulinique du plasma (von Kaulla).

L'activateur tissulaire n'est pas un enzyme fibrinolytique mais un activateur du plasminogène, présent dans la fraction microsomiale. Cet activateur est très résistant aux agents chimiques, au froid, à la chaleur, ce qui le différencie de l'agent sanguin, très labile. Son inégale répartition dans les différents organes n'a pas encore reçu d'explications.

La valeur moyenne en unités (u) par gramme de tissu, varie de 720 u/g pour l'utérus à 20 u pour la rate et 0 pour le foie sain, qui est le seul organe où il n'a pas pu ^être mis en évidence. La prostate avec 334 u/g, le poumon 223, l'ovaire 140, le rein 119, les muscles striés 110, le coeur 82, le cerveau 25, se trouvent au centre de l'échelle.

Le lait, la salive, les larmes, le liquide d'ascite et le fluide séminal contiennent aussi un activateur du plasminogène.

L'activateur trouvé dans l'urine, l'urokinase, a beaucoup de similitudes avec l'activateur sanguin et a été un outil utile à l'étude du système fibrinolytique. C'est un activateur direct du plasminogène, et un agent thérapeutique plein de promesses. Il paraît peu différent de l'activateur sanguin.

EXPLORATION DE LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse correspond à la dissolution d'un caillot sanguin par un agent fibrinolytique présent dans le sang avant la coagulation.

La thrombolyse correspond à la dissolution d'un caillot fibrineux par un agent extérieur au caillot. Celui-ci va attaquer directement le réseau fibrineux (Lyse frontale) ou pénétrer le caillot, activer le système fibrinolytique, et entraîner la destruction progressive.

La plasmine responsable de l'activité fibrinolytique est également protéolytique. Elle agira donc, non seulement sur le fibrinogène et la fibrine, mais aussi sur les autres facteurs de coagulation qui sont les protéines.

Pour rechercher l'activité fibrinolytique, nous sommes en possession de plusieurs tests.

- Le temps de coagulation en tubes : normalement il n'y a pas de lyse du caillot en trois jours. Ce test ne permet de mettre en évidence que des activités fibrinolytiques très augmentées : le caillot est alors très petit en raison de la fibrinopénie, friable, et finit par se dissoudre. La réponse est très tardive, tout comme le caillot obtenu après la mesure du temps de Howell, qui ne montre pas de lyse en trois jours dans les conditions normales.

Le test de Fearnley mesure le temps de lyse d'un caillot de sang total dilué. La dilution porte surtout sur les inhiliteurs de la fibrinolyse. Il existe donc un raccourcissement du temps de Lyse. Dans les conditions normales, ce temps est supérieur à 5 heures.

Le test de Von Kaulla, ou test de lyse des euglobulines est fréquemment employé lorsqu'on soupçonne une fibrinolyse accidentelle. Les euglobulines du plasma, activateurs de la fibrinolyse, sont précipitées. Les inhibiteurs qui se trouvent dans le surnageant sont éliminés presque en totalité. Les englobulines redissoutes sont coagulées. La réponse obtenue est assez rapide, puisque la normale est supérieure à trois heures. Ce test peut utiliser du sang hépariné.

La technique des plateaux de fibrine chauffés ou non d'Astrup donne une réponse précise sur l'activité fibrinolytique car mesurable, mais la réponse de cet examen est trop tardive. Un gel de fibrine préparé sur des plateaux reçoit un dépôt de plasma. Après un séjour à 37° pendant 18 heures, le diamètre de la zone de lyse est mesuré.

La thrombéolastographie objective le phénomène de lyse, soit par une image en fuseau pathognomonique, soit par une droite infinie en cas d'incoagulabilité totale.

L'activité proteolytique est mesurée directement ou indirectement : - Par le dosage du fibrinogène. Une réponse rapide est nécessaire, et la méthode

chronométrique est utilisée, qui permet un dosage du fibrinogène physiologiquement actif, résultat différent au cours des traitements thrombolytiques, de celui obtenu par la méthode pondérale. Le taux plasmatique normal est de 2,5 à 5 g/l chez l'adulte.

Le dosage des produits de dégradation du fibrinogène (P.D.F.) renseigne sur la quantité de protéines protéalisées. Le taux normal est au plus égal à 16 gammas. Le taux augmente lors d'une fibrinolyse et diminue ensuite au fur et à mesure de l'élimination de ces fragments protéiques.

Le temps de thrombine est influencé d'une part par la baisse du fibrinogène, d'autre part par la présence d'antithrombines circulantes dont les P.D.F.

Le taux des facteurs du complexe prothrombinique (II, V, VII, X) est diminué dansle plasma. Ce sont la prothrombine, proaccélérine, la proconvertine, et le facteur Stuart.

Lorsque le malade est sous héparine, on peut mesurer les temps de thrombine et de reptilase, ce dernier n'étant pas sensible à l'héparine, mais restant sensible à l'action des P.D.F. et à l'hypofibrinémie.

La STREPTOKINASE est une protéine due à un catabolisme bactérien. Elle est obtenue à partir des filtrats de culture de streptocoques Beta - hémolytiques du groupe C. Elle migre en électrophorèse sur gel d'amidon comme une post albumine humaine, en immuno-électrophorèse comme une alfa 2 globuline.

Son poids moléculaire est de 47.000. En ultracentrifugation la streptokinase sédimente uniformément à 3,2 S. Elle est formée d'une chaîne d'amino-acides, sans hydrates de carbone, non stabilisée par des ponts disulfures. Elle est commercialement présentée sous forme lyophilisée qui demande à être diluée avant emploi dans du sérum physiologique ou du glucosé isotonique (100 ml environ pour 500.000 unités). Elle présente des propriétés antigéniques très marquées.

Le mécanisme d'action exact n'est pas connu, mais rien ne prouve que la streptokinase ait une action de type enzymatique ; n'agissant ni comme une protéase, ni comme une estérase, elle ne lyse pas les esters basiques de lysine ou d'arginine.

La Streptokinase a une action limitée à certains systèmes fibrinolytiques dont le système humain.

MECANISME D'ACTION DE LA SK

Le mode d'action général de la SK est connu, mais le mécanisme intime ouvre le champ à la recherche et à l'imagination des chercheurs qui ont, en une quinzaine d'années, émis trois hypothèses.

La première datant de 1959 est celle d'ALKJAERSIG. La SK se combine avec le plasminogène pour former un complexe qui, en lui-même, n'est pas proteolyptique, mais qui activera en un second temps la transformation du plasminogène en plasmine. Quand la fibrine se polymérise, le plasminogène est intriqué à la fibrine : c'est la phase plasminogène gel.

L'activateur en circulation, naturel ou injecté, diffuse dans le thrombus, active in situ le plasminogène en plasmine et il y a thrombolyse. Parallèlement la même séquence a bien dans la circulation plasmatique, mais là, le plasminogène et les autres protéines sont en partie protégées par un excès d'antiplasmines. Il en résultera néanmoins une fibrinogenolyse.

Néanmoins, la distinction entre le plasminogène gel et le plasminogène soluble est controversée. In situ le plasminogène du caillot serait le même que le plasminogène circulant (HEDNER 1966, OGSTON 1966).

Les traitements thrombolytiques actuels reposent cependant sur cette théorie. Il existe en un premier temps un épuisement du plasminogène circulant, puis une pénétration de l'activateur dans le thrombus, avec lyse.

La seconde hypothèse est celle d'AMBRUS et MARKUS (1960). Elle n'a jamais été vérifiée expérimentalement. Quand l'activateur est introduit dans la circulation, le plasminogène est converti en plasmine, normalement inhibé par les antiplasmines. Le complexe antiplasmine-plasmine ainsi formé vient au contact de la fibrine, se dissocie, car l'affinité de la plasmine pour la fibrine est plus grande que celle des antiplasmines. La plasmine est libérée et peut agir sur la fibrine du thrombus.

Pour clarifier le problème, une troisième hypothèse a été admise en 1972 par CHESTERMAN et SHARP.

Les activateurs seraient liés à la fibrine et le plasminogène circulant serait activé au contact de la matrice fibrine-activateur, en plasmine. Le plasminogène circulant deviendrait primordial pour une fibrinolyse rapide et ne devrait donc pas être complètement effondré lors des traitements thrombolytiques.

Ces trois théories discordantes soulignent la difficulté du choix d'un protocole thérapeutique, la posologie du traitement sera en effet variable en fonction de l'hypothèse retenue.

BIOLOGIE

Avant le traitement

Outre les examens habituellement prescrits, détermination du groupe sanguin, numération des hématies, leucocytes et plaquettes, dosage du fibrinogène, détermination du temps, de céphaline kaolin, de thrombine, le test de résistance à la streptokinase a été initialement très utilisé mais n'est pas indispensable.

D'après le Veen et Diaz, il est prélevé sur quatre tubes témoins, 0,8 ml de plasma citraté. Dans chaque tube est ajouté 0,1 ml de solution salée contenant respectivement pour les tubes 1, 2, 3 et 4, 20, 50, 100 et 200 unités de SK. Puis 0,1 ml de sérum salé contenant 10 unités de thrombine est ajouté. Les tubes sont agités et placés au bain marie à 37° pendant 10 minutes. La plus basse dilution contenant un caillot représente la résistance de 0,8 ml de plasma. La résistance totale est obtenue en la reportant à la masse plasmatique totale estimée. D'après ces auteurs, si la dose initiale théorique est supérieure à 1 million d'unités, il existe une contre indication à l'emploi de la SK.

Pour Duckert, la détermination du nombre d'unités de SK nécessaire se fait en mesurant la dose nécessaire à la lyse à 37°, en 10 minutes, d'un caillot obtenu à partir d'un ml de plasma.

Selon Flute, les valeurs obtenues varient de 25.000 à 3 millions d'unités de SK. Les valeurs supérieures à 500.000 ne sont pas communes et 97 % des valeurs sont inférieures à 1.200.000 unités.

Dans notre expérimentation, il n'est plus pratiqué de test de tolérance. Il a été noté, pour tous les malades traités par la SK depuis plusieurs années dans notre centre hospitalier un pourcentage inférieur à 1 % de résultats supérieurs à 500.000 unités Christeusen. Il a donc été décidé de standardiser les doses prescrites à tous les malades et de ne plus faire ce test. L'indication persiste uniquement chez les malades déjà traités par la streptokinase. L'intérêt de ce test se trouve majoré lorsqu'existe une histoire d'infection streptococcique récente. Après l'injection de SK, les anticorps augmentent à partir du 5e au 7e jour et demeurent élevés pendant six mois et plus.

Il est essentiel de connaître le taux de fibrinogène avant tout traitement pour pouvoir suivre l'évolution de ce paramètre.

Le protocole d'emploi de la SK que nous utilisons est celui dit des "fortes doses". Il semble d'ailleurs que la plupart des auteurs aient choisi cette modalité thérapeutique. Du point de vue théorique, au début deux possibilités s'offraient, faibles et fortes doses.

Lors de l'emploi de la SK à fortes doses, dès l'introduction de la SK dans le courant sanguin, une fibrinolyse intense a lieu. Le plasminogène circulant diminue très vite et s'épuise presque complètement. Le fibrinogène s'abaisse rapidement à des taux inférieurs à 1 g/l. Les tests de fibrinolyse montrent dans un premier temps une redissolution du caillot, redissolution qui persiste moins de quatre heures après le début du traitement, par suite de l'épuisement du plasminogène. L'activité fibrinolytique circulante est transitoire. Le complexe activateur-SK peut alors diffuser dans le thrombus et provoquer l'activation du plasminogène contenu dans ce thrombus. Les risques hémorragiques sont en principe limités à la première phase du traitement, mais une rethrombose en cours de traitement sera inaccessible à la SK (le plasminogène étant effondré).

Si des doses plus faibles sont employées, la fibrinolyse initiale n'est pas aussi intense et un taux résiduel assez élevé de plasminogène persiste. Le fibrinogène descend progressivement pendant tout le traitement. Un état fibrinolytique persiste, le plasminogène continuant à être transformé en plasmine. Une rethrombose en cours de traitement sera accessible à la SK, puisqu'elle se forme à partir d'un sang contenant du plasminogène. En revanche le risque hémorragique serait plus grand.

La théorie de Sherry est en faveur des fortes doses, celle de Chestermann des faibles doses puisque pour lui, il faut que le thrombus soit environné de plasminogène circulant.

Le choix de la posologie ne sera résolu que lorsque la connaissance exacte du mécanisme de la thrombolyse sera élucidé.

PROTOCOLE

Les modalités d'emploi de la streptokinase chez nos malades traités ne diffèrent pas des techniques habituellement utilisées par les auteurs employant de fortes doses (150.000 u Christeusen/h).

La durée du traitement est limitée à quatre vingt seize heures au plus, réglée en fonction des résultats cliniques et biologiques, en raison de l'apparition des anticorps antistreptokinase vers le 5ème jour. Si la décision de traiter par la SK est prise pour un malade sous des doses actives d'héparine, il est préférable de débuter le traitement deux heures après l'arrêt de l'héparine. S'il y a urgence, la neutralisation par le sulfate de protamine peut être envisagée.

La première perfusion passe en 40 à 50 minutes et comprend dans 100 cm3 de sérum glucosé isotonique, 500.000 unités de SK avec 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

Puis toutes les cinq heures, passent des perfusions comprenant 200cm3 de soluté glucosé isotonique, 750.000 unités de SK, 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

La prescription d'héparine s'il existe un risque de rethrombose est faite lorsque le taux de fibrinogène est redevenu supérieur à 1 g/l, lorsque le caillot est macroscopiquement satisfaisant généralement vers la 36ème heure. Les doses moyennes sont de 150 à 200 mg par 24 heures pour un sujet de poids moyen.

Il résulte de ce traitement, d'abord une fibrinolyse aigue qui s'éteint rapidement par disparition du plasminogène circulant. La SK agit alors sur le plasminogène du thrombus et donne une lyse dans les cas favorables.

D'autres conseils sont notés pour mémoire sur la feuille de protocole, fixée au lit du malade :

- réduction hydrique
- interdiction des injections intra musculaires et intra artérielles
- la perfusion doit comporter un embout de caoutchouc
- toute transfusion éventuelle doit être précédée de l'injection de quatre grammes d'acide épsilon aminocaproïque
- éviter tout arrêt de la perfusion de SK.

En cas d'accidents hémorragique grave :

- avant héparinisation, injection lente intraveineuse de quatre grammes d'hémocaprol et de 3 millions d'unités d'Iniprol.
- si l'héparine est en cours, neutralisation par la protamine milligramme par milligramme.

La surveillance clinique doit être stricte.

- surveillance des paramètres hémodynamiques : pression artérielle, pouls et même éventuellement pression veineuse centrale si le diagnostic d'embolie pulmonaire est évoqué

- surveillance de la température, de la diurèse
- surveillance des points de ponctions, des plaies chirurgicales même celles ayant plus d'une semaine.

Des courbes claires, donnant une image de l'évolution de tous ces contrôles, doit être en vue, près du lit du malade pour avoir, en cas d'incident ou d'accident, une vision claire de l'évolution du traitement.

La chaleur et la couleur, les pouls périphériques seront recherchés. Une surveillance cardio-pulmonaire est indispensable avec un électrocardiogramme et un cliché préthérapeutique de référence.

Enfin, l'observation des moindres signes anormaux, rash cutané, paleur, hématurie doit être interprétée dans le contexte général en vue de l'arrêt ou la continuation de la thérapeutique fibrinolytique.

CONTRE INDICATIONS

Les contre indications à l'emploi de la SK dans les thromboses veineuses découlent de la nature, de l'origine, et du mécanisme d'action du produit.

Peu d'auteurs refusent d'appliquer une thérapeutique aux malades en très mauvais état général, certains pensant même qu'alors l'indication d'emploi d'un fibrinolytique se discute moins (KAKKAR).

Les risques hémorragiques sont les plus redoutés et pour éviter les problèmes cérébraux on récuse les hypertendus dont la pression diastolique est supérieur à 100 mm Hg. Les antécédents d'ulcères gastro-duodénaux font aussi rejeter l'emploi de la SK.

Les risques de saignement plus immédiats sont sujets à des attitudes différentes selon les risques que peuvent faire prendre à leurs malades les différents auteurs. La ponction veineuse simple ne pose pas de problèmes si une bonne compression est faite. Des saignements demandant compensation et même neutralisation de la fibrinolyse ont été décrits avec une technique radiologique, consistant à laisser un catheter en place dans une veine du dos du pied, pour phlébographies pendant le traitement (OLOW, JOHANSON). Des hématomes larges se sont développés autour d'artères fémorales scléreuses ponctionnées pour artériographie (SCHMUTZLER) ; mais un catheter dans la VCI peut ne donner aucun ennui (LE VEEN).

On récuse donc les malades ayant eu récemment des ponctions de vaisseaux, un traumatisme important, des hémorragies urogénitales, ou des hémoptysies.

La durée d'attente post-opératoire avant traitement, varie selon les auteurs, la plupart attendant six jours au moins.

Mais, paradoxalement, dans l'expérience de Kakkar, seuls des saignements mineurs, sont notés 3 jours après laryngectomie, 4 jours après réparation d'un septum interventriculaire, 2 jours après hystérectomie.

Une maladie hémorragique est une contre-indication absolue, comme l'endocardite bactérienne pour d'autres raisons.

L'âge des malades n'est pas en soi une contre-indication, mais des antécédents d'allergie, d'asthme, feront peser un risque de réaction à l'induction. Une infection streptococcique récente demande un test de tolérance à la SK, avec rejet de l'indication pour des doses d'attaque supérieures à 1 million d'unités.

L'absence de laboratoire d'hémostase spécialisé n'a pas découragé certains auteurs, qui ne décrivent aucun accident majeur en employant des techniques standardisées, tant pour les doses que pour les durées de traitement, et les moments d'introduction de l'héparinothérapie (OLOW - JOHANSON).

BIOLOGIE PENDANT LE TRAITEMENT

Au début du traitement s'installe une fibrinolyse rapide et intense.

Pendant les quatre premières heures, on note une redisolution du caillot de sang total, une lyse rapide du caillot du temps de Howell, un test de Von Kaulla très rapide.

Ensuite le plasminogène s'épuise et la plasminémie circulante va tendre vers zéro. Il n'y a plus de lyse du caillot de sang total. Si une lyse est observée au-delà de la 4ème heure du traitement, il s'agit le plus souvent d'un défaut d'administration : ralentissement de perfusion, erreur de dosage. Le temps de lyse du caillot des englobulines ne devrait plus être accéléré à partir de la 4ème heure. Mais en fait, certaines thrombines impures, contenant des traces de plasminogène peuvent donner des temps de l'ordre de 30 minutes, même après épuisement du plasminogène.

Le fibrinogène subit une chute importante au début du traitement, dans la plupart des cas. Ensuite dès l'épuisement du plasminogène, le taux se stabilise ou tend à s'élever lentement. Le dosage du fibrinogène actif est obtenu rapidement et précisément avec la méthode chronométrique, la présence de P.D.F. faussant les résultats obtenus avec la méthode pondérale.

La défibrination rapide pendant les premières heures entraîne une augmentation très importante du taux des P.D.F. Ils diminuent progressivement au cours du traitement, mais persistent longtemps dans la circulation au cours du traitement, mais persistent longtemps dans la circulation, même après l'arrêt thérapeutique. Il semble d'ailleurs exister un rapport entre l'intensité de la fibrinopénie et le résultat clinique.

Il existe une différence significative entre les bons résultats cliniques avec un taux de fibrinogénémie moyen de l'ordre de 0,65 g/l dans la première journée, et les mauvais résultats obtenus lorsqu'un taux moyen de 1,37 est obtenu (Conard, Samama).

SURVEILLANCE BIOLOGIQUE PENDANT LE TRAITEMENT

Un allongement du temps de thrombine traduit une fibrinopénie importante, et la présence de P.D.F. Le test sera très allongé, supérieur à une minute en début de traitement, puis se raccourcira ensuite, parallèlement à l'augmentation du fibrinogène et la diminution du taux des P.D.F.

Le temps de reptilase suivra un chemin parallèle, mais étant insensible à l'héparine, sera associé dès le début de l'héparinothérapie, pour différencier l'allongement dû à l'héparine et celui dû aux P.D.F.

Il est utile de vérifier deux fois par jour l'absence de redissolution du caillot. Le laboratoire devra surtout déterminer l'heure de l'héparine. Celle-ci devient nécessaire lorsque existera des risques de rethrombose : fibrinogène supérieur à 1,50 g/l, taux de P.D.F. abaissé, temps de thrombine inférieur à trois fois le témoin, et caillot de relativement bonne qualité. Mais cette attitude n'est pas absolue, et certains auteurs prescrivent l'héparine, soit trois jours après le début du traitement, soit à la fin.

INCONVENIENTS THEORIQUES

Pour qu'un produit thrombolytique soit efficace et utilisable, il doit être dépourvu de toxicité, si possible dénué de risques hémorragiques. Il doit être actif et parvenir au thrombus. Il faut que celui-ci soit sensible, que son âge et sa taille ne soient pas incompatibles avec un traitement lytique.

Les inconvénients théoriques de l'administration de streptokinase sont dûs à sa nature protéique, à son origine bactérienne et à son mode d'action. La purification du produit ne fait pas disparaître tous les risques.

L'injection intra-veineuse d'un corps d'origine bactérienne entraîne des réactions de type allergique, très souvent mineures, mais pouvant aller jusqu'au choc sévère. S'il existe des antécédents d'infection streptococique avec présence d'anticorps, une réaction anaphylactique est possible.

La fibrinolyse induite par la streptokinase n'est évidemment pas limitée à la destruction du thrombus. Tous les thrombi récents, dus à des plaies opératoires ou à des défauts circulatoires locaux vont se dissoudre et être à l'origine d'hémorragies.

L'hémorragie pourra être limitée par compression, si externe, éventuellement compensée par des transfusions. La perte du contrôle des saignements implique l'emploi des inhibiteurs thérapeutiques, acide epsilon amino caproïque, inhibiteur de Frey et de Kunitz.

Dans le cas particulier des thromboses veineuses profondes, une argumentation théorique a priori, faisait craindre un émiettement du thrombus, avec embolisation dans la circulation pulmonaire. On ne peut affirmer que de tels faits ne se produisent pas, mais la scintigraphie pulmonaire ne les met pas en évidence, même si de temps en temps, des embolies pulmonaires apparaissent au début du traitement par la streptokinase. Leur fréquence serait identique à celle observée au cours de l'évolution des thromboses traitées par les anticoagulants ; leur gravité serait bien moindre, la résistance du thrombus étant diminuée et l'attaque de l'embol au niveau artériel pulmonaire par la SK, débutant dès son arrivée dans le thorax. Aucune technique n'a à ce jour, mis en évidence un tel mécanisme migratoire déclenché par la streptokinase.

Autre inconvénient plus théorique que pratique : la lyse de thrombi contenant des bactéries lachées dans le flux sanguin au moment de la désagrégation, détermine une réponse fébrile. En fait les réactions thermiques sont le plus fréquemment dues à un phénomène antigénique.

oOo

L'étude renouvelée de la coagulation ne permet pas de prévoir avec certitude la survenue d'accidents hémorragiques. Le risque est majoré lorsque l'activité fibrinolytique persiste au-delà de la 4ème heure, mais il s'agit alors d'une erreur de posologie.

Les accidents hémorragiques plus ou moins fréquents selon les auteurs, 41/56 pour DUCKERT, 3/10 pour KAKKAR, 6/13 pour OLOW obligent rarement à l'arrêt du traitement. L'administration d'acide epsilou amino caproïque a été obligatoire dans deux cas sur trois (Kakkar). Sur le même nombre de malades traités par l'héparine, le même auteur note deux arrêts thérapeutiques, dont un pour hématome rétro péritoneal entraînant secondairement le décès par insuffisance rénale. Tibbut comparant arvin et streptokinase, sur 36 malades ne signale aucune hémorragie avec l'arvin, mais 67 % de saignements aux points de ponction veineuse avec la SK, et sur dix huit malades traités, une hémorragie rétro péritoneale importante, imposant l'arrêt du traitement thrombolytique au bout de quarante huit heures. Pfeiffer signale une hémorragie mortelle sur 175 cas.

Les saignements le plus souvent notés se font aux points de ponction veineuse. Des hémorragies de tous les appareils sont décrits : méningées, digestives, urinaires, broncho-pulmonaires. Un épisode metrorragique important, compliquant des menstruations normales, aurait probablement pu être évité (Kakkar). Divers hématomes, des saignements de tracheotomie pour ventilation post-opératoire, d'incision pour poses de drains sont rapportés, sans qu'il y ait eu trop de problèmes d'hémostase.

Le traitement de ces accidents est la prévention, la compression des points de ponction, l'interdiction des prélèvements artériels et/ou l'administration d'acide épsilon amino caproïque.

Les réactions diverses sont plus ou moins importantes, mais pratiquement présentes dans tous les cas. La nature protéique de la SK semble en être la cause.

La fièvre est présente dans 91 % des observations de Duckert, 78 % de celles de Tibbutt, 70 % de celles de Kakkar, devenant supérieure à 39°C, dans 33 % des cas du premier auteur. On emploie les antipyrétiques pour une température inférieure à 38°C, un corticoïde ensuite. Dans deux cas de thromboses médicales ; avec réaction fébrile, Le Veen trouve une toxoplasmose qui répond à l'ampicilline.

D'autres réactions diverses, vomissements, céphalées, dyspnée isolée, apparaissent sans que l'on puisse le prévoir avec les antécédents des malades.

Redoutable, mais très rare est le choc allergique qui se produit chez certains malades dont le test de tolérance à la SK ne montre pas cependant de résistance. Le choc peut être massif dès les premiers millilitres; avec perte de connaissance, dyspnée, tachycardie. L'évolution est variable, résolutive après arrêt et corticothérapie, ou gravissime, évoluant vers la mort par collapsus irréversible et malgré injection, dès le début d'acide

epsilon amino caproïque. La survenue de ces accidents pourrait être favorisée par une injection trop rapide et non surveillée de la dose initiale.

D'autres réactions moins importantes peuvent se produire nécessitant un ralentissement de la perfusion, mais permettant, sous corticoïdes, une continuation du traitement fibrinolytique. Il ne semble pas y avoir de relation entre la dose princeps et le choc anaphylactique, ... tous les malades dont les doses évaluées au test de résistance à la SK sont supérieures à 1 million d'unités, étant rejetés. La majorité des auteurs associe des corticoïdes au traitement, soit pour des doses supérieures à 200.000 unités (Duckert) soit systématiquement, soit dès les premiers signes d'intolérance. Les produits utilisés ne donnent pas de résultat significativement différents. Il est possible d'injecter 100 mg d'hydrocortisone 30 minutes avant le début, 15 mg de prednisone pendant les six premières heures.

Bien que très purifiée, la streptokinase reste un produit dont la nature biochimique rend l'emploi plus difficile que celui des drogues usuelles. Seules des résultats très supérieurs à la norme peuvent en justifier l'utilisation.

L'embolisation pulmonaire de fragments de thrombus est un obstacle théorique à l'emploi d'un agent fibrinolytique. En fait si ces accidents ne sont pas rares (1/10 pour Kakkar, 3/56 pour Duckert, 2 sur 35 pour Schmutzler, 0 sur 23 pour Le Veen), la gravité est moindre, puisque sur les cas cités plus haut, aucun ne fut mortel. Le thrombus fils est déjà fragilisé à son arrivée dans l'artère pulmonaire où il est dès le début en contact avec un flux de SK. Néanmoins, Duckert signale deux cas mortels dans une série de plus de 70 cas, Salmon 2 sur 30 cas. Sur 175 cas, Pfeiffer observe 2 embolies mortelles, soit 1,1 % et 5 ayant survécu soit au total 4 %. Tibbut signale sur 18 cas, 1 embolie mortelle et 1 suspiscion clinique d'embolisation. On peut rapprocher ici les 2 % de décès avec l'héparine (Le Veen). L'attitude en cas d'apparition de signes pulmonaires est évidemment de continuer la SK, en plus de la réanimation respiratoire.

oOo

C O M M E N T A I R E

L'étude comparative des différentes thérapeutiques des thromboses veineuses profondes a été faite par tous les auteurs, par tirage au sort des malades, ou par diverses méthodes de hasard. Un seul, comparant chirurgie et streptokinase (Mavor) a essayé de poser les indications selon ses vues thérapeutiques. Il est logique de dire qu'il s'agit d'un chirurgien, ce qui a peut-être influencé quantitativement son choix, 34 thrombectomies pour 4 traitements fibrinolytiques. Nous n'avons retenu ici que les résultats analysés à l'aide de techniques radiographiques ou isotopiques, les résultats cliniques ne constituant pas une méthode suffisamment objective.

Pour Gallus, les résultats obtenus avec la streptokinase à faible dose, associéedès le départ avec l'héparine, ne semblent pas supérieurs aux résultats obtenus avec les fortes doses. Cet auteur observe sur des thromboses d'âge moyen de cinq jours, cinq lyses totales, 10 partielles et 15 cas sans résultats. Les complications hémorragiques par contre sont importantes : sept mineures et trois majeures avec 1 décès.

La SK a été utilisée comparativement avec l'arvin et l'héparine dans trois séries de dix malades chacune, par Kakkar. La SK fut employée à des doses déjà citées (dose initiale de 500.000 unités, puis dose horaire de 100.000 unités), l'héparine à 10.000 unités de départ puis 1.700 unités horaires, l'arvin 80 unités en six heures, 80 dans la demi-heure suivante, puis 80 unités par heure.

Deux malades furent exclus : 1 décédé d'embolie pulmonaire 36 heures après le début du traitement par l'héparine; le second avec une hémorragie importante d'un point de ponction veineux sous clavier. Tous les malades restants eurent plus de cinq jours de traitement.

Les résultats furent appréciés cliniquement, radiologiquement et par la méthode du fibrinogène marqué. Il a été possible d'autre part d'évaluer l'évolution du traitement par cette technique isotopique.

Il fut donc constaté précocement (7 jours) :

- six lyses complètes par la streptokinase, deux pour l'héparine, trois pour l'arvin;

- un résultat nul dans deux cas traités par la streptokinase, cinq par l'héparine et six par l'arvin.

Une grande partie de ces malades fut revue 6 à 12 mois plus tard et une cinéphébographie fut pratiquée pour mettre en relief la cinétique valvulaire. Huit malades traités par l'héparine furent revus, sept par la streptokinase et l'arvin.

Les fonctions valvulaires furent jugées

- normales chez 4 streptokinase, 1 héparine et aucun arvin,
- médiocres chez 1 malade de chaque série,
- absentes chez 2 malades de la série SK, chez 6 des deux autres séries.

Les cinq malades dont les fonctions valvulaires furent jugées normales avaient eu un diagnostic porté dans les 36 heures et un thrombus dissous dans les 72 heures.

Le Veen et Diaz rapportent le cas de 22 thromboses veineuses profondes où les modalités thérapeutiques furent différemment employées. La moitié de ces malades subit durant 48 heures à 10 jours un traitement par l'héparine, avec phlébographie pré et post thérapeutique chez cinq d'entre eux.

Aucun cas de dissolution du caillot ne fut décelé en radiographie après ce traitement, bien qu'une amélioration clinique fut notée.

Le traitement fibrinolytique fut ensuite entrepris. Chez les onze autres malades, il fut débuté sous héparine.

Il est noté à la phlébographie 14 améliorations plus ou moins complètes, six malades n'ayant eu d'opacification veineuse.

Duckert compare 73 malades traités par l'héparine avec 27 autres traités par la streptokinase, classant les résultats en succès essentiel partiel, en état sans modification ou détérioré.

Il rapporte un succès essentiel dans 7 % des cas traités par l'héparine, dans 45 % des cas traités par la SK,

un succès partiel dans 25 % des cas ayant bénéficié du traitement fibrinolytique, 0 % pour l'héparine,

aucune modification dans 89 % des cas d'héparine et dans 29 % des cas traités par la streptokinase,

détérioration dans 4 % d'héparine et 1 % de SK.

Widmer utilise la SK chez 56 des 73 malades, les anticoagulants chez les 17 autres qui présentaient des contre indications au traitement thrombolytique.

Il obtient :

- 26 succès complets soit 47 % avec la SK, aucun avec l'héparine,
- 13 succès partiels soit 23 % et trois avec l'héparine.

Il constate 16 états sans changement avec la SK, 10 avec l'héparine et une occlusion supplémentaire d'une fémorale sous SK.

Tibbutt dans une série de 38 malades présentant une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs, affirmée à la phlébographie, compare les traitements par l'arvin et la SK. Il désigne ses malades par tirage au sort, mais pour des raisons techniques ne peut faire cette expérimentation en

double aveugle. Une seconde phlébographie est faite 96 heures après le début du traitement. Il observe :

- 13 % de thrombolyse significative avec l'arvin contre
- 22 % de thrombolyse complète et 61 % de thrombolyse partielle avec la SK.

Dans 20 % des cas traités par l'arvin, le thrombus s'est étendu. Il n'y eu aucune relation claire entre les améliorations cliniques et radiologiques.

Les quelques auteurs citant à la fois thrombectomies et streptokinase ont des résultats différents.

Marvor en donnant ses indications, cite 30 % de rethrombose sur les thrombectomies ilio fémorales droites fermement fixées, de moins de 48 heures. La streptokinase employée, quel que soit l'âge et le côté de la thrombose, lui donne 25 % d'échecs.

Dans une autre publication, cet auteur emploie la SK après échec de la thombectomie dans les thromboses veineuses ilio fémorales. Il utilise des doses initiales variant de 100.000 à 500.000 unités selon les sujets. L'administration est faite par un cathéter sapheno-femoral. Un contrôle radiologique objective les résultats, pour des doses totales allant de deux millions d'unités à près de 6 millions. La SK est arrêtée si des incidents apparaissent ou si la lyse objective est atteinte. Le délai entre la rethrombose et le début de la perfusion varie entre 12 heures et 30 jours. Une phlébographie est faite toutes les 24 heures pendant la perfusion pour déterminer l'heure de la lyse. Celle-ci est obtenue dans neuf cas, sur dix malades présentés. La reperméabilisation apparaît de six heures à cinq jours après le début de la perfusion. Ces résultats phlébographiques sont classés en deux types, selon l'obstruction post-thrombectomie,

- sur les veines entièrement occluses, trois reperméabilisations canalaires sur cinq cas sont obtenues ; les deux autres montrent une circulation collatérale importante par les veines lombaires ascendantes,

- sur les veines non totalement occluses, Marvor observe un échec total, deux lyses complètes et deux lyses incomplètes.

Dans 501 cas, revus par Seradimigni, après thrombectomie pratiquée systématiquement dans les formes évoluées, ishémiques de thrombose, ou dans la région poplitée cave, il est recensé 240 excellents résultats cliniques à long terme, 207 bons résultats et 54 mauvais. D'après une étude phlébographique de Kakkar, la thrombectomie entraîne, dans les trois ans, 60 % de rethromboses.

Nous avons analysé ensuite les résultats du traitement par la SK utilisée sans comparaison avec une autre thérapeutique. Tous les résultats veineux furent vérifiés par une phlébographie. Les échecs sont irrégulièrement commentés.

Kakkar, Flanc et O'Shea rapportent 10 cas de thromboses veineuses datant de 12 à 72 heures et observent :

- quatre succès complets à la phlébographie, tous sur des thromboses datant de moins de 36 heures,

- quatre succès partiels
- un échec par choc allergique à l'injection de départ
- un décès sans relation évidente avec la streptokinase (péritonite vérifiée, au septième jour du traitement).

Pour Olow, dix cas sur treize sont retenus, trois n'ayant pas subi de contrôle radiographique. Les résultats immédiats montrent :

- six succès complets à la phlébographie
- deux lyses partielles
- deux échecs.

A long terme, on obtient (sur 11 phlébographies) :

- huit succès
- trois échecs.

Sur les neuf cas de Kakkar déjà cités, il est obtenu :

- six lyses complètes
- une lyse partielle
- deux résultats nuls.

Sur trente thromboses veineuses de tout âge et de toute localisation, Salmon a obtenu 15 succès. Il note surtout 4 décès dont trois paraissent liés au traitement : deux embolies pulmonaires mortelles sont en cause.

Le Veen et Diaz en plus des résultats déjà cités présentent :

- quatorze phlébographies plus ou moins améliorées sur 22. Ils citent le cas d'une anastomose spléno-cave "bouchée" avec thrombose de la veine porte six semaines après l'intervention. Une ascite rapidement développée, des saignements de varices oesophagiennes bénéficient grâce à un cathéter laissé en place dans la veine cave, d'une angiographie. Trois jours de traitement par la streptokinase, qu'il fallait oser entreprendre dans de telles conditions, redonnent une perméabilité à l'anastomose et à la veine porte, font cesser les saignements et régresser l'ascite.

Sur 73 cas, Duckert cite quarante cinq pour cent de succès complet, vingt-cinq de succès partiel et détérioration de l'état initial dans 1 % des cas.

Marvor, utilise en seconde main la streptokinase, dans les rethromboses post thrombectomie datant de plus de quarante huit heures. Sur quarante thromboses ilio fémorale, il obtient :

- 10 segments ilio fémoraux normaux
- 24 fois un "canal" restauré
- 6 fois un échec total.

Sur 18 cas de thromboses veineuses profondes du membre inférieur, Tibbutt constate en phlébographie, après 96 heures de traitement :

- 4 thrombolyses complètes soit 22 %
- 11 thrombolyses partielles soit 61 %.

Une amélioration clinique substantielle n'était notée que dans huit de ces dix-huit observations.

Les avis sur l'âge du thrombus le plus favorable à un traitement par la streptokinase, varie selon les auteurs et surtout évolue avec le temps.

Le Veen et Diaz ont répertorié les lyses totales selon l'âge de la thrombose.

Ils obtiennent :

- 10 lyses sur 10 thromboses de moins de 14 jours,
- 5 lyses sur 7 thromboses de 14 à 21 jours,
- 2 lyses sur 6 thromboses de plus de 21 jours.

Kakkar, Flanc et O'Shea obtiennent :

- 4 lyses complètes sur 4 caillots âgés de 12 à 36 heures,
- 4 lyses partielles sur 6 caillots âgés de 36 heures à 3 jours.

Olow publie :

- 5 succès complets, 1 partiel sur 6 caillots de moins de 48 heures,
- 1 succès complet, 1 partiel, 1 échec sur 3 âgés de 48 à 96 heures,
- 1 échec à court terme, mais succès phlébographique paradoxal à long terme, sur une thrombose datant de 16 jours.

Pour Duckert, les pourcentages de succès varient de 65 % dans les thromboses d'un jour, à 33 % dans celles âgées de 10 à 15 jours.

Pfeiffer et Dietz ont exposé leurs résultats en fonction de l'âge du thrombus et de sa localisation, portant sur 175 cas.

- Pour les thromboses de moins d'une heure, toutes du mollet, 3 succès sur 4 cas, soit 75 %.

- Pour 69 thromboses d'un jour, 47 succès soit 68 %, également réparties dans le système veineux.

- Sur 50 thromboses de 2 à 3 jours, 70 % de succès, avec un maximum d'échec aux membres supérieurs et à la veine cave inférieure.

- Sur 24 thromboses de 4 à 5 jours, 54 % de succès.

- Sur 18 thromboses de 6 à 9 jours, 30 % de succès et sur 10 thromboses dont l'âge s'étend de 10 jours à 3 semaines, ces auteurs n'obtiennent aucun succès.

D'après ces éléments, il existe dont 70 % de succès pour les thromboses traitées dans les 3 premiers jours, mais curieusement, des oblitérations datant de plus d'une semaine peuvent réagir favorablement.

Ainsi Marvor publie un cas de lyse sur thrombose secondaire à une désobstruction ilio fémorale datant de quatorze jours.

L'indication d'une thérapeutique fibrinolytique dans les thromboses veineuses, doit tenir compte de la localisation de la thrombose. Les zones favorables à la chirurgie iliaque, fémorale et poplitée sont incluses dans les pourcentages publiés. Il est intéressant de noter les résultats obtenus dans diverses veines.

Sur trente thromboses veineuses, Salmon obtient :

- 6 succès sur 9 au membre supérieur
- 4 succès sur 6 cas de thrombose cave
- 5 succès sur 15 au membre inférieur.

Le Veen et Diaz obtiennent :

- pour les veines de la jambe gauche
  - 5 résultats positifs, dont 1 avec embolie pulmonaire
  - 3 résultats négatifs dont 1 avec embolie et 1 autre bilatéral
- pour le réseau veineux de la jambe droite
  - 2 résultats positifs
  - 2 résultats négatifs
- pour le réseau ilio fémoral
  - du côté droit deux résultats positifs
  - du côté gauche un résultat négatif.

Ces auteurs observent un résultat négatif sur une thrombose femoro poplitée gauche datant de 58 jours, trois résultats positifs sur des thromboses axillaires ou sous clavières.

Duckert donne des résultats favorables dans

- 14 à 21 % des thromboses de jambe.
- 33 % des thromboses de la région fémoro poplitée.
- 55 % des thromboses de l'embranchement fémoral.

Widmer a traité 56 cas de thromboses veineuses profondes sur 73 par la SK. Il obtient des résultats qui s'améliorent de bas en haut du membre inférieur. Il obtient

- 12 % de succès phlébographique sur 50 atteintes des veines du mollet.
- 15 % sur 52 atteintes tibiales postérieures.
- 32 % sur 41 thromboses poplitées.
- 21 % sur 47 thromboses tibiales antérieures.
- 35 % sur 40 thromboses fémorales au canal de Hunter.
- 56 % sur 32 cas de thrombose fémorale profonde.
- 55 % sur 38 cas d'atteinte fémorale superficielle.
- 52 % sur 21 cas de thrombose fémorale commune.
- 50 % sur 18 cas d'atteinte iliaque.

Les résultats sont donc intéressants dans les thromboses ilio fémorales hautes, mais les résultats phlébographiques obtenus n'impliquent pas obligatoirement une absence de séquelles à long terme.

Sur 10 thromboses ilio fémorales, Marvor obtient 9 recanalisations phlébographiques plus ou moins complètes.

Kakkar, O'Shea et Flanc trouvent :

- 4 succès sur 7 thromboses fémorales, avec 2 améliorations,
- 3 succès sur 9 thromboses poplitées,
- 5 succès sur 9 obstructions tibiales,

chez la femme enceinte, seuls des critères cliniques ont été utilisés pour juger la thérapeutique employée. On peut noter les jugements de Duckert obtenus sur 24 patientes :

- 14 de ces malades eurent une atteinte fémorale unilatérale. Il obtient "10 désorbstructions complètes cliniques".
- Sur 3 thromboses fémorales avec atteinte pelvienne, deux désobstructions cliniques.
- Sur 4 atteintes fémorales bilatérales et pelviennes, 1 désobstruction clinique.
- Sur 3 thromboses fémorales avec embolie pulmonaire, 2 bons résultats.

Il est difficile de tirer des conclusions de cette étude car la définition de la désobstruction clinique n'est pas établie. Sur l'ensemble, les résultats s'améliorent de bas en haut du membre inférieur. La latéralité ne semble pas influencer le futur.

La durée du traitement amenant un succès n'est pas précisée chez tous les auteurs. Nous en avons déjà cité les modalités : certains traitent quel que soit le résultat, durant une période déterminée, au maximum huit jours ; d'autres arrêtent la streptokinase dès l'amélioration obtenue. Plus que quelques idées sur l'immédiat, il aurait été intéressant de voir quels étaient les rapports entre les traitements systématiquement longs et les séquelles futures. Il n'est pas possible de tirer de conclusions sans répliques des cas proposés, bien que tous les auteurs soulignent le parallèle entre un traitement précoce et des résultats favorables.

Kakkar, Flanc et O'Shea publient :

- des succès complets pour des durées allant de neuf heures (1 cas) à six jours.
- des succès partiels pour des durées de perfusion allant de quatre (2 cas) à huit jours (1 cas).

Dans une autre publication, Kakkar, ne donne de succès complets que pour des durées de traitement supérieures à cinq jours.

Olow a traité :

- de 48 à 96 heures ses succès complets à court terme et 96 heures ses succès partiels.

Tibbut dans une comparaison - arvin - S.K., traite ses malades 96 heures avec :

- 22 % de thrombolyse complète,
- 61 % de thrombolyse partielle.

Il ne donne pas dans cet examen de résultats en cours de traitement.

La publication de Marvor est à ce sujet importante. Cet auteur fait pratiquer durant le traitement fibrinolytique, une phlébographie toutes les 24 heures. Il peut ainsi déterminer l'heure de la lyse. Sur dix cas publiés on peut affirmer :

- qu'il n'existe pas de relation entre l'âge de la thrombose et la durée du traitement nécessaire à la lyse,
- que le délai de perfusion de S.K. nécessaire à la lyse ne peut être prévu à la vue d'une image phlébographique.

Ainsi la perméabilité est obtenue après un délai variant de six heures à cinq jours. Les doses totales oscillent entre 2 millions et 6 millions d'unités.

Il doit être noté que la perfusion de S.K. fut locale. Marvor ne signale pas d'incident au moment des phlébographies. Si dans cette observation, 3 dècès sur 10 malades sont observés, on ne peut incriminer la S.K. Ainsi une carcinomatose péritonéale, un empyème et un infarctus du myocarde ont été mis en cause.

Récemment Gallus a tenté un nouvel essai thérapeutique dans l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse. Cet auteur obtient avec la streptokinase à faible dose, associée à l'héparine, des résultats identiques à ceux obtenus avec les fortes doses. L'héparine est donnée en continu pour avoir un temps de cephaline kaolin égal à 80 secondes environ. La dose initiale de S.K. est délivrée en quatre heures. Ensuite toutes les heures 10.000 u sont administrées. Enfin on règle la perfusion pour obtenir un temps de lyse des englobulines compris entre 30 et 60'. La durée du traitement est en moyenne de 5 à 6 jours.

Les dosages biologiques montrent une chute modérée du taux de fibrinogène, vers 180-200 mg. Le taux des PDF décrit une courbe ascendante puis descendante et le plasminogène passe de 2-8 unités avant le traitement à 1 et quelque fois moins.

- Cinq lyses totales et 10 partielles sont observées.
- Aucun résultat positif chez 15 malades. Les thromboses étaient âgées de 5 jours en moyenne.

Les complications furent assez nombreuses, surtout hémorragiques, avec 1 décès. Il faut préciser que le traitement avait été entrepris, lorsqu'il y eu saignement, chez des opérés récents, moins de 10 jours, des blessés scalpés. Néanmoins, c'est une hémorragie spontanée, cérébrale, qui est cause du décès.

Il ne semble pas que les résultats ou inconvénients diffèrent sensiblement de ceux obtenus avec les fortes doses. L'échantillon est trop petit pour que l'on puisse comparer valablement les deux techniques.

Voici nos observations

Madame BER... Maria, 48 ans est admise le 1.07.74 à la Clinique chirurgicale de l'Hôtel Dieu pour phlébite évolutive du mollet droit.

Les premiers signes datent de trois mois et sont consécutifs à une sclérose de varices. Elle a été mise sous traitement anticoagulant (Acenocoumarol à faibles doses), sans succès, après échec d'un traitement anti-inflammatoire et antibiotique.

Le bilan biologique pré-opératoire n'est pas connu.

Cette malade n'a pas d'antécédents notables. A l'admission, l'examen clinique fait conclure à une phlébite profonde du membre inférieur droit. Le mollet est tendu et douloureux; De plus tout le membre est nettement augmenté de volume. La phlébographie pratiquée confirme la phlébite des troncs profonds ; il existe une opacification irrégulière des troncs veineux de jambe. Au creux poplité, la veine fémorale est mal opacifiée, jusqu'à un arrêt cupuliforme à partir duquel on devine une veine fémorale d'aspect feuilleté. L'iliaque primitive est d'aspect normal. Une circulation de suppléance, essentiellement par une saphène interne dédoublée, s'est établie.

Le traitement héparinique à 200 mg par jour est institué et poursuivi pendant vingt heures sans résultats.

On décide alors de commencer un traitement fibrinolytique : 250.000 unités de S.K., avec 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, dans 100 cm3 de sérum glucosé isotonique en trente minutes. Aucune anomalie cardiovasculaire n'est notée, mais un érythème généralisé apparait, cédant avec 120 mg de méthylprednisolone. On persiste et la perfusion horaire contient 100.000 unités de streptokinase, 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, dans 40 cm3 de sérum glucosé isotonique. La température s'élève pour atteindre 39°, quatorze heures plus tard, puis décroit progressivement. L'arrêt de la streptokinase se faut au bout de quarante et une heure. Le relais est pris par l'héparine, puis la calciparine, en fonction des résultats de laboratoire. Les résultats cliniques du traitement ont été au bout de quarante huit heures excellents. La température est normale, le mollet beaucoup plus souple. Les douleurs ont disparu. La marche est reprise sans problème, huit jours après le début du traitement.

Au quatrième jour, l'oedème a diminué de 7 cm à la cuisse. Il est pratiqué une phlébographie de contrôle, qui montre une amélioration sensible de la reperméabilisation, celle-ci se fait par une veine fémorale d'aspect encore feuilleté, mais nettement mieux opacifiée. La sortie a lieu au 27e jour.

Du point de vue biologique, après un jour de traitement, le fibrinogène est à 0,90 g/l. Son taux remonte ensuite à 2,10 g/l, puis quatre jours après à 3,95 g/l.

Un traitement par calciparine, puis Sintrom et institué en même temps que la contention des membres inférieurs.

Au bout de six mois, le résultat clinique est excellent. Il n'y a aucune différence entre les deux jambes.

° ° °

Madame DES... Louise, 60 ans, est admise le 15.03.1974 à la clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu pour une phlegmatia caeruela dolens du membre inférieur gauche.

A l'admission, il existe un volumineux oedème de la jambe gauche et de la cuisse. Tout le membre inférieur apparaît bleuâtre, douloureux, entrainant une impotence fonctionnelle totale.

Par ailleurs, cette malade présente depuis quelque temps des ménorragies qui feront rechercher une étiologie génitale à cette phlébite, sans résultats positifs. On constate un flutter auriculaire paroxystique avec des antécédents de palpitations. Le rythme redeviendra spontanément sinusal en 24 heures et il est prescrit du Longacor pour éviter le retour des troubles du rythme.

Il n'est pas pratiqué de phlébographie en raison de ces troubles du rythme et il est institué un traitement par la streptokinase : 500.000 unités d'emblée, puis 150.000 unités par heure pendant 60 heures. Il n'y a aucune réaction secondaire importante, à part une légère hyperthermie à 38°2.

Au décours du traitement par la streptokinase, il existe une modification nette de la couleur qui devient plus claire. Toutefois l'oedème persiste, simplement moins douloureux. Du point de vue biologique, le fibrinogène est à 1,15 g/l, le temps des englobulines à 1 h 30, le temps de Howell à 2' 30/2'.

Pendant sept jours un traitement héparinique à doses modérées est institué avec des modifications cliniques peu importantes. L'existence d'hématomes aux points de ponctions veineuses fait hésiter à augmenter les doses.

Au septième jour, il est prescrit 500, puis 600 mg d'héparine intraveineuse par 24 heures, et on assiste à une diminution nette de l'oedème qui régresse de 2 cm en 48 heures sur tout le membre inférieur.

Le 18 avril, la phlébographie de contrôle des troncs profonds confirme une phlébite de la veine iliaque gauche. Il existe une riche circulation collatérale.

La sortie est autorisée cinq semaines après l'admission avec une contention et sous tromexane. Revue six mois plus tard, cette patiente est en très bon état, et seule une augmentation du volume de la cuisse gauche, persiste.

Il est difficile de conclure à la prépondérance du traitement fibrinolytique dans cette observation, car le relais a été pris par l'héparine à fortes doses. Mais ces cas de phlegmatia caerulea sont en général justiciables de la chirurgie, et il est possible qu'on ait pu l'éviter grâce à cette association. Le résultat final peut être considéré comme bon.

° ° °

Mlle RO... Brigitte, 16 ans, sans antécédents particuliers est admise à la clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu en octobre 1974 pour phlébite du membre inférieur gauche.

Le début des troubles remonte à dix jours : au décours d'un match de judo, apparait une douleur de la jambe gauche, puis un oedème de la jambe et de la cuisse. Le soir, la température est à 38° et un léger lacis veineux est visible sur la face externe de la cuisse.

Après trois jours d'antibiothérapie, la malade est admise dans un établissement privé, pour traitement anticoagulant. Le bilan biologique une semaine après le traumatisme initial, montre une anémie modérée avec polynucléose et une VS accélérée à 56 à la première heure. Le taux de fibrine est à 6,20 grammes. Malgré un temps de Howell triple du temps témoin, il y a peu de modification clinique. La phlébographie pratiquée le 24 octobre montre une thrombose de la veine fémorale sur les premiers centimètres en amont du Hunter, et de la veine iliaque : l'opacification se fait par des collatérales au niveau de la cuisse.

La malade est alors transférée dans le service, étant donné l'importance de la thrombose et les risques de migration.

A l'admission, il n'a pas été possible de pratiquer une thrombectomie veineuse, étant donné le délai écoulé entre le début des troubles et l'hospitalisation, celle-ci n'étant guère pratiquable passées les 48 premières heures. Aussi est-il décidé d'entreprendre un traitement par les fibrinolytiques, puis un relais par l'héparine, la calciparine et le pindione sous contention du membre inférieur.

Il n'existe par ailleurs aucun antécédents particuliers ni autre étiologie à cette phlébite, que traumatique. La patiente ne prend pas d'oestrogènes. Les examens complémentaires sont normaux.

En raison du jeune âge et du faible poids, on diminue la dose d'attaque de streptokinase à 250.000 unités, au lieu de 500.000 unités. L'héparinothérapie est arrêtée, deux heures auparavant.

La perfusion de streptokinase n'entraine aucun signe d'intolérance hormis une très légère augmentation de température à 37°8 vers la douzième heure. Elle sera poursuivie 48 heures seulement à cause de l'apparition d'epistaxis.

Le nombre d'hématies passe de 3,7 millions à 3,4 millions. Les leucocytes de 12.400 à 9.400. Les plaquettes sont à 320.000 par mm3. Le taux de prothrombine passe de 46 % à la vingtième heure à 60 % à la trentième.

Le fibrinogène est à 5 g par litre au début du traitement, et passe à 1,10 g à la vingtième heure, à 1,15 g à la fin du traitement.

Sur le plan clinique existe à la 48ème heure une diminution de l'oedème du pied qui permet de percevoir à nouveau les pouls tibiaux et pédieux que l'infiltration oedémateuse rendait difficiles à palper. La douleur spontanée a disparu ainsi que le signe de Homans. Le ballottement du mollet est identique à celui du côté opposé. Il n'y a pas de diminution de l'oedème à la cuisse.

L'héparinothérapie est débutée à la dose de 150 mg par 24 heures en intraveineux, puis à 300 mg. Le lever est autorisé sous contention et le passage à l'héparinate de calcium se fait le 31.10.1974 (0,35 ml matin et soir).

Seize jours après l'admission, l'oedème a bien régressé. On note :

- une diminution de 2 cm du périmètre de la cuisse
- de deux cm du périmètre à mi-cuisse
- de un cm du périmètre du genou.

Le même jour, la numérotation montre une anémie franche à 3,420.000 et un nombre normal de leucocytes.

Les jours suivants, avec les mêmes doses de calciparine, les temps de Howell évoluent entre 3'15 et 5'. On décide de réduire légèrement le taux d'héparinate de calcium, deux injections de 0,3 ml par jour. Le fibrinogène est à 4,45 g/l, l'héparinémie à 2 gammas.

Le bilan pratiqué au vingtième jour montre une anémie persistante avec un taux de plaquettes normal, une V S à 58/95. Le jour suivant, les périmètres ont diminué de 5 cm à la cuisse, 4 cm à mi-cuisse, 3 cm au genou, 2,5 à la partie supérieure du mollet. Il persiste une légère douleur de la partie supéro externe du creux poplité dont l'origine veineuse n'est pas évidente. Le bilan biologique montre un temps de Howell à 3'15, une héparinémie à 1,5 gammas. On décide de débuter les antivitamines K, le 22ème jour. Six jours plus tard, persiste une légère circulation collatérale superficielle de la partie externe de la cuisse, une douleur du creux poplité à la marche. Les circonférences des deux membres sont pratiquement identiques.

Une nouvelle phlébographie est alors pratiquée, qui montre la persistance de l'obstruction fémorale avec aspect en cupule du caillot. La circulation collatérale entre les réseaux superficiels et profonds est beaucoup plus importante qu'à la première phlébographie et semble rendre compte de l'amélioration clinique. L'atteinte iliaque est indiscutable. La malade quitte alors le service avec un comprimé de Tromexane par jour, posologie ensuite réduite, car le dernier T P hospitalier était à 16 %.

Revue le 13.12.1974, soit deux mois après, la malade est traitée par le Tromexane, un comprimé par jour. Les deux membres inférieurs sont symétriques, bien qu'encore bandés. Il existe un discret lacis veineux superficiel de la jambe gauche et un oedème modéré à la fatigue.

Le 4 juillet 1975, soit près de neuf mois après le début du traitement, la jambe gauche apparait cliniquement normale. Il existe une discrète circulation collatérale à la cuisse et un réseau sus pubien de type ilio-iliaque.

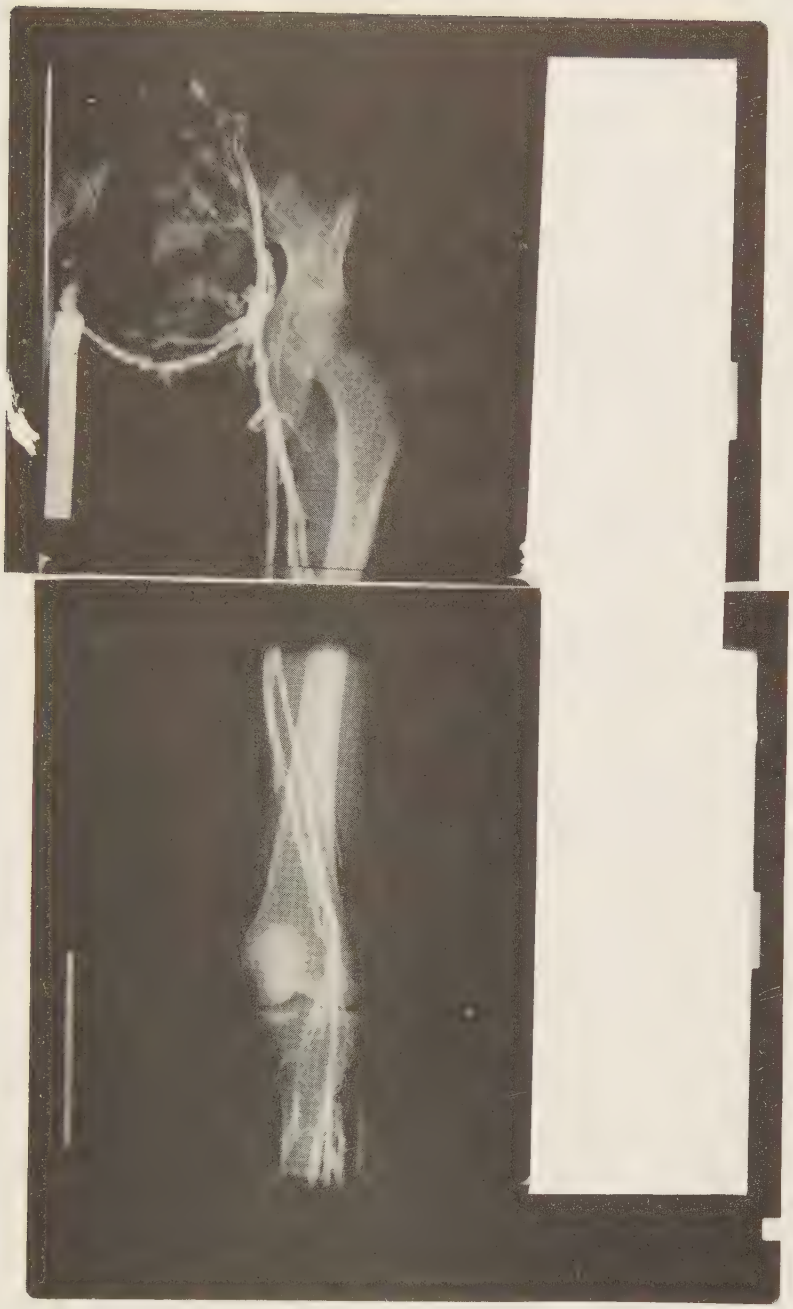
La phlébographie de contrôle du membre inférieur gauche montre une excellente reperméabilisation fémorale avec disparition presque totale du réseau collatéral qui existait sur les premiers clichés. Par contre la veine iliaque garde un aspect feuilleté, et il existe un réseau sus publien ilio-iliaque.

L'amélioration radiologique est indiscutable.

°
° °

Phlébographie n^{O} 1 (24.10.74)
Thrombose de la veine fémorale

Phlébographie n^{O} 2 (9.11.74) après streptokinase
Persistance de l'obstruction fémorale
avec circulation collatérale plus importante



Phlébographie n^{O} 3 (juillet 75)
Reperméabilisation fémorale, mais persistance d'un aspect feuilleté de la veine iliaque et circulation ilio iliaque

D I S C U S S I O N

Attitude thérapeutique.

La décision de traiter ces malades par la streptokinase fut prise :

- pour une phlébite évolutive du mollet consécutive à une sclérose de varices, après échec du traitement anticoagulant à faibles doses,
- pour une phlegmatia aerulea dolens,
- pour une phlébite fémorale droite d'apparition récente après échec d'un traitement anticoagulant,
- pour une thrombose récidivante après de nombreuses désobstructions chirurgicales, malgré un traitement par antivitamine K.

Aucun accident grave n'est venu marquer cette série. Les habituelles réactions à la streptokinase, n'ont pas présenté d'acuité particulière, sauf un cas d'érythème généralisé, rapidement résolutif, sous perfusion de Solumédrol.

La hausse thermique dépasse 40° dans une des observations mais fut bien supportée. Il n'y eut aucune modification cardio-vasculaire importante ; aucun signe clinique d'embolisation pulmonaire ne fut mis en évidence.

Quelques hématomes aux points de ponction veineux ont été notés sans poser de problèmes thérapeutiques particuliers.

Notons à ce propos que la voie d'abord veineux pour administration de streptokinase, dépasse la simple ponction de routine. Il est nécessaire de placer un cathéter dans un tronc veineux profond sur le système cave supérieur. Il est primordial de vérifier toute absence d'extravasation et toute possibilité de fausses routes. Il faut de façon formelle éviter toute ponction inopportune, même par voie intraveineuse, surtout intra musculaire.

Le résultat clinique peut être considéré comme bon dans chacune des quatre observations. Comparé à la gravité des atteintes profondes donnant le syndrome clinique de phlegmatia caeruléa ceci semble justifier la thérapeutique mise en oeuvre.

Par contre, il nous semble difficile de conclure à l'amélioration franche des signes radiologiques, du moins en ce qui concerne la période qui suit immédiatement l'arrêt de la streptokinase.

Dans la seule observation, où il a pu être pratiqué une phlébographie tardive, l'amélioration radiologique est indiscutable. Les résultats cliniques ont été très améliorés dans tous les cas au moment du passage à l'héparine à fortes doses. Le relais est pris par l'héparine

pour éviter les récidives. Toutefois on ne peut l'employer au début qu'à faibles doses, tant que le fibrinogène est effondré, en raison du risque hémorragique.

Il est donc difficile de mettre au seul bénéfice de la streptokinase, l'amélioration clinique, constatée dans ces quatre observations.

Il existe actuellement trois attitudes thérapeutiques.

- le traitement chirurgical

Il est à préserver dans les cas de phlébite récente, datant de 24 à 48 heures et portant sur les troncs fémoro ilio cave, ainsi que dans les cas de phlébite bleue.

Il semble établi que passé ce délai les risques de récidive sont très importants.

- l'héparine à forte dose

La dose d'héparine est choisie, plus en fonction du résultat clinique recherché qu'en fonction des résultats du laboratoire. Il est certain que cette technique entraine un risque hémorragique grave qui doit être mis en balance avec le risque vital encouru par le malade. Rappelons que dans la récente étude de Pollack (Los Angeles), sur 458 patients traités par anticoagulants après une embolie pulmonaire initiale, 92 % ont survécu, contre 42 % dans le groupe chez lequel les anticoagulants avaient été contre indiqués. La mortalité parmi les patients ayant présenté des embolies pulmonaires récidivantes fut réduite de 45 à 16 %, ce qui peut indiquer l'extension du traitement à des cas jusqu'ici écartés.

Toutefois, il est impossible actuellement de traiter à fortes doses par l'héparine, les malades chirurgicaux.

Voici trois observations :

Mr REH..., 37 ans est admis en mai 1974 pour récidive de phlébite du membre inférieur gauche. En 1969, il a présenté après un traumatisme, une ulcération sus malléolaire gauche, suivie de phlébite du membre inférieur gauche. La phlébite actuelle a commencé après récidive de l'ulcère, quelques semaines auparavant.

A l'admission, il est pratiqué une phlébographie du membre inférieur gauche et une cavographie confirmant la phlébite fémoro-iliaque.

On décide l'héparinisation à doses croissantes, de 200 à 500 mg par 24 heures, obtenant des temps de Howell de 2 à 5 fois le temps du témoin.

Au huitième jour après la cavographie, apparait une poussée fébrile à 39° et un très volumineux hématome du point de ponction de la cavographie. Un drainage chirurgical est nécessaire, accompagné d'une transfusion de quatre flacons de sang, obligeant à la diminution importante des doses d'héparine.

Le résultat clinique à la sortie du malade est médiocre.

Seconde observation :

Mme DU..., 58 ans, présente une phlébite du membre inférieur gauche post-opératoire.

Le 13 février elle subit une sympathectomie lombaire droite pour artérite stade III, du membre inférieur droit. Les suites opératoires sont simples et la sortie a lieu au neuvième jour. Environ deux mois après, elle présente une ischémie aigue du membre inférieur gauche, pour laquelle elle subit une sympathectomie lombaire gauche, le 19 avril. Au sixième jour post-opératoire, elle présente une phlébite du membre inférieur droit avec oedème. La phlébographie pratiquée, confirme la thrombose de la veine iliaque droite. On décide un traitement par l'héparine à fortes doses. Les doses d'héparine sont réglées pour obtenir des temps de Howell de trois à quatre fois le temps de témoin.

Cliniquement les signes de phlébothrombose régressent au bout de quatre jours de traitement, mais le 3 mai 1974, apparait un hématome profond rétro-péritonéal, obligeant à la réintervention chirurgicale, après neutralisation de l'héparine circulante.

Deux culots globulaires et cinq flacons de sang sont nécessaires en per et post opératoires pour maintenir la volémie. Les suites de cette intervention seront simples.

La malade est remise sous calciparine et sort de l'hôpital avec une amélioration clinique correcte.

Elle est revue en consultation quelques mois plus tard. La thrombose de la veine iliaque droite n'a pas laissé de traces cliniques. L'aortographie permet de vérifier l'amélioration de l'état artériel périphérique.

La troisième observation concerne Mme DAR..., 22 ans, hospitalisée à la clinique chirurgicale pour une récidive de phlébite de jambe droite. Elle a présenté, sept et quatre mois auparavant une première phlébite de la jambe droite et du membre supérieur homolatéral. Le premier épisode a été traité par l'héparinate de calcium, puis le sintrom, le second par la tromexane. Aucun élément n'a été retenu comme cause de ces phlébites à répétition.

A l'admission, la malade présente un oedème du membre inférieur droit, blanc, très douloureux, avec impotence fonctionnelle importante. Après la marche, il existe de vives douleurs dans toute la jambe, et une teinte bleuâtre de tout le membre inférieur droit.

La malade est sous antivitamines K avec un TP à 26 %. On entreprend un traitement par l'héparine à 300 mg par 24 heures avec surélévation du membre sur attelle de Boppe. Le temps de Howell égale alors deux fois le témoin. Les doses sont progressivement augmentées, jusqu'à 600 mg par 24 heures, obtenant un Howell à 10,30 mn pour un témoins à 2,15 mn.

Le traitement dure 20 jours, mais devant les épistaxis à répétition et l'apparition de céphalées, on décide un arrêt de l'héparine avec passage aux antivitamines K.

Cliniquement il existe une nette amélioration subjective et objective. Diminution de la douleur et de la gêne fonctionnelle, diminution régulière de l'oedème et disparition de l'induration de la cuisse.

La malade sort avec un traitement par le Sintrom. Elle est revue en consultation, plusieurs mois plus tard, pour une phlébite de la veine saphène interne droite.

L'étiologie de ces thromboses veineuses itératives n'a pas été mise en évidence. Les examens complets de la coagulation recherchant une éventuelle hypercoagulabilité biologique ont montré un taux normal de fibrinogène, une adhésivité plaquettaire (méthode de Salzmann) normale, une agrégation plaquettaire normale, mais une insuffisance de la réponse à l'épreuve d'hyperfibrinolyse provoquée.

En conclusion, l'héparinothérapie à fortes doses permet un amendement de la symptomatologie clinique, mais cette technique entraine des accidents hémorragiques qui sont à mettre en balance avec le risque encouru par le malade.

- <u>la streptokinase</u>

A propos de quatre observations, il n'est pas possible de dégager des conclusions valables. Notre impression est que cette technique demande à être comparée, en la mettant en parallèle avec l'héparinothérapie à fortes doses.

Dans les deux cas, le risque hémorragique est majeur, les contre indications sont voisines, en particulier dans les suites chirurgicales. L'indication la plus favorable est la phlébite récente des troncs profonds, lorsque le stade chirurgical est dépassé.

C O N C L U S I O N

A l'occasion de quatre observations de thrombose veineuse traitées par la streptokinase puis l'héparine associées à la contention, et de trois thromboses traitées par l'héparine à fortes doses, nous avons voulu analyser les résultats obtenus à la lumière de la littérature.

Trois conclusions ressortent de l'étude de cette courte série :

1) Les malades soumis à un traitement par streptokinase ont tous présenté une amélioration clinique qui s'est maintenue au cours des six mois suivants.

2) L'héparine à fortes doses s'est révélée hémorragipare en particulier dans les phlébites post-opératoires.

3) L'amélioration des résultats radiologiques n'est pas apparue immédiatement après le traitement dans nos observations. Il est possible qu'il faille envisager un traitement par la streptokinase de plus longue durée, en même temps qu'une répétition des examens radiologiques. Une de nos observations montre un excellent résultat à six mois.

L'indication du traitement par la streptokinase, doit être posée en tenant compte de la localisation, du développement et de l'extension du thrombus ainsi que de son âge. Un caillot récent ou une thrombose veineuse compliquée d'embolie pulmonaire représente l'indication de choix de ce traitement.

Les contre-indications sont désormais bien établies : diathèse hémorragique, hypertension artérielle, ulcères gastro-duodénaux, antécédents streptococciques récents.

Le délai post-opératoire moyennement admis est de l'ordre d'un minimum de six jours, mais il peut atteindre plusieurs mois : c'est le cas des prothèses en dacron, en raison du risque de perméabilisation des pores de la greffe, sous l'action du thrombolytique.

Les incidents sont fréquents, mais le plus souvent peu graves. Les réactions de type anaphylactiques et les incidents hémorragiques sont les plus fréquemment rencontrés. Le nombre des embolisations pulmonaires pendant le traitement ne parait pas significativement augmenté.

Des accidents graves peuvent cependant se produire dont les plus dangereux sont l'hémorragie méningée et les accidents anaphylactiques. C'est dire assez la nécessité absolue d'une surveillance très rigoureuse dans laquelle, les signes cliniques neurologiques seront particulièrement surveillés.

Les hémorragies extériorisées sont plus souvent jugulées.

En ce qui concerne les résultats radiographiques, la préservation fonctionnelle des valvules qui constitue l'objectif mejeur du traitement a pu être mis en évidence dans unede nos observations. La restitution à distance de la qualité des troncs veineux profonds y est en effet spectaculaire.

Le traitement doit être plus ou moins prolongé, selon les auteurs, limité de toute façon par la rapide survenue d'anticorps antistreptokinase. L'introduction de l'héparine se fait rapidement, en général vers le troisième jour. Le relais par les antivitamines K, est pris ensuite. Elles sont arrêtées lorsque l'évolution ne semble plus susceptible de récidive ou d'amélioration.

Un laboratoire d'hémostase disponible en permanence est nécessaire pour pallier à d'éventuelles difficultés biologiques. Néanmoins, des auteurs scandinaves ont utilisé la streptokinase, avec des contrôles biologiques banaux, sans incidents importants.

Le traitement par la streptokinase est d'autre part onéreux dans l'immédiat puisque le prix de revient moyen du traitement est plus de cent-vingt fois supérieur à celui de l'héparinisation. Il faudrait donc que les résultats soient nettement supérieurs à ceux obtenus avec l'héparine pour que l'utilisation de cette thérapeutique soit plus fréquente.

Il sera nécessaire de randomiser les études pour comparer les résultats, et un nombre important de cas permettra seul un jugement équitable.

°

° °

Vu, le Président de Thèse

Pr. OLIVIER

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. HOUSSET

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

°

° °

B I B L I O G R A P H I E

BENEKE S.

Morphologie du substrat dans la lyse des thrombi par la SK
Colloque International sur la SK - Lyon 1970 - SPEI p. 49

BOURDE C.

Les séquelles des phlébites profondes
Troisième confrontation Choay 1971, p. 303

BOUSSER MG., SAMAMA M.

Thromboses veineuses des membres inférieurs
Revue de médecine 1974, 7, p. 379

CHESTERMAN CN., SHARP AA.

The mechanism of thrombolysis
XXIIe Congrès National d'anesthésie réanimation, Paris 1972
Arnette Ed. P. 101

CONARD J., SAMAMA M.

Laboratory Control of SK Therapy in :
Proceedings of an International Symposium on Intravascular Coagulation and Fibrinolysis
Thromb. Diath. Haem. 1973 - Suppl. 56 - p. 191

DUCKERT F.

Traitement des thromboses veineuses des membres par la SK
XXIIème Congrès National d'anesthésie réanimation, Paris 1973
Arnette Ed. p. 109

DUCKERT F., MULLER G., NYMAN D., BENZ A., PRISENDER S., MADAR G., DA SILVA M.A., WIDMER LK., SCHMITT HE.

Treatment of Deep vein thrombosis with SK
British Medical Journal 1975, 1, 479 -81

GALLUS A.

The combinated use of low dose streptokinase and full dose heparin in the treatment of thrombotic diseases.

Presented at : XVe Congress of the International Society of hematology : Jerusalem 1974

GILLOT C., SAMAMA M., LECONTE des FLORIS R.

Les phlébites
La revue de Médecine 1973, 7, 441

HEIMBURGER N.

Basic mechanism of action of streptokinase and urokinase
Transactions of the Nineteenth Annual symposium of Blood
1971, 21

HOBBS JT.

The problem of post thrombotic syndrom
Post graduate Med. J. 1973, suppl. 5, 49, 48

JACOBSEN B.

Comparison of SK therapy with thrombectomy and with heparin
in deep venous thrombosis
Post graduate Med. J. 1973, suppl. 5, 49, 67

KAKKAR V.V.,

Results of SK therapy in deep venous thrombosis
Post graduate Med. J. 1973, suppl. 5, 49, 60

KAKKAR V.V., FLANC, O'SHEA, FLUTE PT., HOWE CT., CLARKE MB.

Treatment of deep venous thrombosis with SK
British J. Sing. 1969, 56, 178

LARRIEU, MJ.

Les accidents du traitement anticoagulant
La revue de médecine 1969, 2, 79

LECONTE des FLORIS, R., GILLET M., SAMAMA M., CASUBOLO-BARA L.

Accidents thrombo emboliques post opératoires
Encycl. Med. Chir. 36 827 A 3^{o}

LE VEEN H. DIAZ

Venous and Arterial Occlusive Disease treated by enzymatic
clot lysis
Archiv of Surgery 105,927, 936

LUDWIG H.

Results of SK therapy in deep venous thrombosis during
pregnancy
Post graduate Med. J. 73, 49, 65-67

MATHIEU P., EGRE A., LEONETTI J.

La maladie thrombo embolique post opératoire : détection, prophylaxie et traitement
Gazette Médicale de France 1974, 81, 27, 3535

MAVOR, BENETT, GALLOWAY, KARMODY

SK in ilio femoral venous thrombosis
Brit. J. Surg. 1969, 56, 564

MAVOR G.E.

Venous surgery and SK in venous thrombo embolism
Post graduate Med. J.1973, suppl. 5, 49, 53

OLIVIER, C.

Maladie des veines. Diagnostic et traitement
Masson 1957

PFEIFFER GW., DIETZ M.

Le traitement des phlébothromboses et de l'embolie pulmonaire aigue
Colloque International sur la SK - Lyon 1970, SPEI p. 137

SALMON J.

Traitements fibrinolytiques : résultats obtenus au cours d'une expérience intéressant 200 patients
Colloque International sur la SK - Lyon 1970 - SPEI édit. p. 113

SAMAMA M., CONARD J.

Surveillance biologique du traitement thrombolytique
Vie médicale 1972, 12, 4857

SAMAMA M., BILSKI PASQUIER G.

Les traitement thrombolytiques
Revue du Praticien 1972, 22, 95

SAMAMA M.

Les mécanismes des thromboses
Revue du Praticien 1973, 23, 5349

SCHMUTLLER R.

Thrombolytic treatment of acute penpheral arterial and venal occlusions
Angiologica 1968, 5, 119

SERRADI MIGNI, MERCIER C.

Les thromboses veineuses profondes des membres
Actualités diagnostiques et thérapeutiques 1973, Masson

SILVER D.

Urokinase in the management of acute arterial and venous thrombosis
Archiv of Surgery 1968, 94, 910

STORM O., OLLENDORF P., DREWSEN E., TANG P.

Acute Deep Vein Thrombosis Treated with Procin plasmin. A double blind trial.
Thrombosis, Diathesis, tlaemorragy, 32, 468

TAKADA A., TAKADA Y., AMBRUS L.

Proactivators in the fibrinolysis
Transactions of the Nineteenth Annual Symposium of blood, 71, 21

TIMMES JJ., DEMOS NJ and Co

Thrombolysis in acute Arterial and Venous Oukinous
Transactions of the Nineteenth Annual Symposium of blood, 71, 193

VON KAULLA KN.

Chemistry of thrombolysis : human fibrinolytic enzymes
C. Thomas Springfield 1963

WIDMER LK.

Streptokinase in deep venous thrombosis
Post graduate Med. J. 1973 - 46-47

WIDMER LK, MADAR G., DUCKERT F., MUELLER G., SCHMITT

Acute deep thrombophlebitis : thrombolytic versus anticoagulant therapy
3ème symposium ou thrombosis 1972
Acta universitatis Carolinae Medica

TIBBUT D.A., DAVIES JA., ANDERSON JA., FLETCHER EWL., HAMILL J., HOLT JM., LEA THOMAS M., DE LEE G., MILLER GAM, SHARP AA., SUTTON GC.

Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life threatering pulmonary embolism
Brit. Med. J. 1974, 1, 343

°
° °